

Aus dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung an
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Dichgans

**Vergleich der Leistungsveränderungen kognitiver und
nicht-kognitiver Domänen nach einem multimodularen
Gedächtnistraining bei Patienten mit amnestischer
leichter kognitiver Störung**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians Universität zu München

Vorgelegt von
Alena Neufend

Aus Berestowitsa (Republik Belarus)

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte	PD Dr. med. Katharina Bürger
Mitberichterstatte	PD Dr. med. Britta Herbig
Mitbetreuung durch	
promovierten Mitarbeiter:	Dr. phil. Lisa Coloma Andrews

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:
17.11.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	6
2.1 Leichte kognitive Beeinträchtigung	6
2.1.1 Definition der LKS, Subtypen und neuropsychologisches Profil	7
2.1.2 Epidemiologie und Verlauf der LKS	9
2.2 Kognitive Leistungsbereiche und deren Beeinträchtigung bei LKS	10
2.2.1 Gedächtnisfunktionen und –formen	11
2.2.2 Exekutivfunktionen: kognitive Flexibilität, Inhibition, Arbeitsgedächtnis	12
2.2.3 Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit	13
2.2.4 Visuokonstruktion	13
2.2.5 Beeinträchtigung der kognitiven Bereiche bei LKS	14
2.3 Nicht pharmakologische therapeutische Maßnahmen bei LKS	16
2.4 Transfer der trainierten Leistungsbereiche auf andere Domänen und auf den gesamten kognitiven Status	19
2.5 Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit	21
3 Methoden und Untersuchungsdesign	24
3.1 Messinstrumente	28
3.1.1 Baseline- und Follow-up-Testungen zur Erfassung kognitiver Funktionen vor und nach der kognitiven Intervention	30
3.1.2 Testverfahren zur Erfassung nicht kognitiver Funktionen vor und nach der kognitiven Intervention	34
3.2 Statistische Datenanalyse	35
4 Ergebnisse	37
4.1 Einfluss der KI auf Leistungsveränderungen	38
4.1.1 Differenzwerte der kognitiven und nicht kognitiven Leistungsbereiche zum Nachweis der Leistungsveränderung nach der KI	38

4.1.2	Prozentuale Darstellung Responder/Nonresponder den einzelnen kognitiven Leistungsbereichen zum Nachweis der Leistungsveränderungen nach der KI	41
4.2	Zusammenhänge der Leistungsveränderungen	43
4.2.1	Korrelationen der Leistungsveränderungen zwischen kognitiven Domänen nach KI	
4.2.2	Korrelationen der kognitiven Leistungen bei Baseline und Follow-up	45
4.3	Wirkungsbreite der KI	49
4.3.1	Prozentuale Anteile der Probanden pro Anzahl der Effekte in den kognitiven Domänen	
4.3.2	Die Korrelationen der Anzahl der Effekte mit den Baseline-Werten und mit den Differenzwerten nach der KI	50
5	Diskussion.....	53
5.1	Erste Fragestellung.....	53
5.2	Zweite Fragestellung.....	59
5.3	Dritte Fragestellung.....	62
5.4	Limitierungen der Studie	64
5.5	Ausblick	65
6	Zusammenfassung.....	66
7	Danksagung	69
	Literaturverzeichnis	70
	Eidesstattliche Erklärung	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien in Form neuropsychologischer Testverfahren	25
Tabelle 2: Studiendesign.....	26
Tabelle 3: Neuropsychologische Variablen	29
Tabelle 4: Demografische, kognitive und nicht-kognitive Variablen bei der Baseline	37
Tabelle 5: Differenzwerte der kognitiven und nicht kognitiven Variablen und Signifikanzprüfung mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	39
Tabelle 6: Kendall Tau b-Korrelation der Leistungsveränderungen in unterschiedlichen kognitiven Domänen	44
Tabelle 7: Kendall-Tau-b-Korrelation der kognitiven Leistungsbereiche bei Baseline	46
Tabelle 8: Darstellung der Testwerte bei Baseline im Vergleich zu Normwerten	47
Tabelle 9: Korrelation der kognitiven Leistungsbereiche bei Follow-up.....	48
Tabelle 10: Kendall-Tau-b-Korrelation der Anzahl der Effekte mit Baseline-Werten und Differenzwerten der kognitiven Domänen und nicht kognitiven Variablen „BDI“ und „SF-36 Psych“	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leistungsveränderungen innerhalb der kognitiven Variablen „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“	40
Abbildung 2: Leistungsveränderungen innerhalb der Variable „TMT A“	40
Abbildung 3: Prozentuale Darstellung Responder und Nonresponder in kognitiven Bereichen.....	42
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Probanden ($n = 61$) pro Anzahl der Effekte.....	49

1 Einleitung

Durch die Fortschritte in der Medizin, einen höheren allgemeinen Hygienestandard und einen aufgeklärteren Gesundheitsbewusstsein erreichen heutzutage immer mehr Menschen ein hohes Lebensalter. Mit dem Erreichen eines höheren Alters steigt auch die Zahl der Alterserkrankungen. Dabei können Gedächtnis- und Orientierungsstörungen sowie Störungen des Denk- und Urteilsvermögens aufgrund von hirnanorganischen Krankheiten die Bewältigung des normalen Alltagslebens erschweren (Schmid et al. 2012). Kognitive Störungen stellen für die Betroffenen nicht nur eine Befindlichkeitsstörung dar, sondern gehen mit einem erheblichen Verlust an Kompetenz und Selbstsicherheit einher, der letztendlich Verunsicherung, Beschämung, Besorgnis und auch Angst auslösen kann (Perneczky et al. 2004).

Einbußen kognitiver Fähigkeiten, psychische Verluste sowie Möglichkeiten und Chancen der kognitiven Therapie werden seit einiger Zeit aus neuropsychologischer, neurobiologischer und phänomenologischer Perspektive intensiv untersucht (Valenzuela & Sachdev 2009, Kurz et al. 2011, Spector et al. 2012). Die vorliegende Dissertation hat zum Ziel, den Themenbereich „Zusammenhänge der Veränderung kognitiver Domänen und nicht kognitiven Bereichen durch kognitive Intervention (Gedächtnistraining) als Therapiemaßnahme bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (LKS) des amnestischen Subtyps“ anhand der kognitiven Interventionsstudie (KIS) vom Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung des LMU-Klinikums Großhadern (ISD) zu untersuchen. In dieser Studie wurden kognitive Leistungen bei Patienten mit amnestischer LKS vor und nach einer kognitiven Intervention verglichen. Hierbei wurde ein von Buschert und Kollegen (2011b) entwickeltes spezielles multimodulares Trainingsprogramm (die sogenannte kognitive Intervention [KI]) angewandt. Die Pilotstudie hatte positive Effekte auf die Kognition der LKS-Patienten nachgewiesen (Buschert et al. 2011b). Ziel der vorliegenden Studie war, Effekte der KI anhand der Leistungsveränderungen in den kognitiven Domänen und nicht kognitiven Bereichen festzustellen und dabei Zusammenhänge der Veränderungen zwischen den von der LKS betroffenen kognitiven Domänen zu analysieren.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Leichte kognitive Beeinträchtigung

Mit dem Terminus „leichte kognitive Beeinträchtigung“ werden kognitive Leistungsdefizite bezeichnet, die über den normalen kognitiven Abbau im Alter hinausgehen, aber nicht an den Schweregrad einer dementiellen Erkrankung heranreichen (Kratz et al. 1998).

2.1.1 Definition der LKS, Subtypen und neuropsychologisches Profil

Zur Diagnose der LKS wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Definitionen vorgeschlagen (Palmer et al. 2003).

Der Begriff „leichte kognitive Beeinträchtigung“ wurde zunächst von Reisberg et al. im Jahr 1982 eingeführt, um die Grenze zwischen normalem Altern und Demenz zu charakterisieren. Die LKS bezieht sich auf das Syndrom des Abbaus der kognitiven Fähigkeiten, der die normalen altersbedingten Veränderungen überschreitet, jedoch immer noch weniger ausgeprägt ist als beim Vorliegen einer Demenz (Petersen et al. 1997). Die LKS kann als ein klinischer und neuropathologischer Zustand zwischen den kognitiven Veränderungen des normalen Alterns und dem Frühstadium von Alzheimer Demenz (AD) angesehen werden (Petersen 2009). Kolassa et al. (2010) nennen sie eine Art Grauzone zwischen gesundem Altern und Demenz. Burns und Morris (2008) sowie Jungwirth und Kollegen (2009) bezeichnen die LKS als Übergangsphase zu Demenzen und unterstreichen die Wichtigkeit einer frühzeitigen Intervention. Als Charakteristikum dieses Zwischenstadiums gilt der Bereich der kognitiven Leistung zwischen einer und zwei Standardabweichungen (SD) unter der kognitiven Leistung in der altersgleichen Normalbevölkerung (Reischies & Wertenauer 2011).

In den aktuellen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet LKS wird häufig eine Definition eingesetzt, die von der Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik geprägt wurde (Petersen et al. 2004).

Sie nennt folgende Bestimmungsmerkmale für die LKS:

- Subjektive Klagen über Gedächtnisstörungen
- Die Beeinträchtigung sollte möglichst durch eine Bezugsperson bestätigt sein
- Unterdurchschnittliche Gedächtnisleistung im Vergleich zum Erwartungswert der betreffenden Altersgruppe unter Berücksichtigung des Ausbildungsstandes
- Ansonsten nicht wesentlich eingeschränkte intellektuelle Leistungsfähigkeit
- Keine Beeinträchtigung gewöhnlicher Alltagstätigkeiten, d. h., die Fähigkeiten, die benötigt werden, um den psychosozialen Alltag zu bewältigen – was eines der wichtigsten Kriterien zur Abgrenzung von LKS und Demenz darstellt –, sind noch gut erhalten. Die minimalen Defizite sind gut kompensierbar und erfüllen nicht die Kriterien der ADL-Skala (activities of daily living, ADL), die für die Diagnostik von Demenzen entwickelt wurde (Zaudig 1999)
- Einstufung als „fragliche Demenz“ (0,5) im Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes 1982)
- Die Kriterien für eine Demenz sind nicht erfüllt

In der neuesten Literatur wird die Definition der LKS durch die Anmerkung, dass Betroffene Probleme bei komplexen Handlungen haben, ergänzt (Morris 2012). Diese Arbeit ist auf die ursprüngliche Definition von Peterson und Kollegen (1999) gestützt.

Es werden verschiedene Subtypen der LKS definiert. Dabei wird von der vorherrschenden Störung kognitiver Fähigkeiten ausgegangen. Die anfängliche kognitive Störung kann als eine isolierte Störung nur eines kognitiven Bereichs wie Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen oder visuokonstruktive Fertigkeiten auftreten (Reischies & Wertenauer 2011). Wenn die kognitive Domäne „Gedächtnis“ nicht betroffen ist, wird von einer nicht amnestischen LKS gesprochen. Diese Form wird heute von der amnestischen LKS (aLKS) unterschieden. Bei der aLKS liegt eine Beeinträchtigung des episodischen verbalen und/oder non-verbalen Gedächtnisses vor. Dieser LKS-Subtyp wird auch als LKS vom Alzheimer-Typ bezeichnet (Petersen et al. 1999, Golomb et al. 2000), weil die Patienten mit aLKS eine Risikogruppe bezüglich des Ausbruchs einer Alzheimer Demenz darstellen (Gauthier et al. 2006, Fischer et al. 2007, Christa Maree Stephan et al. 2013, Liu et al. 2013). Neben Gedächtnisdefiziten können auch Beeinträchtigungen in weiteren kognitiven Domänen bestehen (Gedächtnis „Plus“) (Artero & Petersen et al. 2006). Dieser Subtyp wird im Weiteren als aLKS Gedächtnis „Plus“ bezeichnet.

Folgende Kriterien sind für die Diagnostik einer aLKS erforderlich:

- Subjektive Beschwerden des Patienten über die Verschlechterung der kognitiven Leistungen, vorzugsweise bestätigt durch Fremdanamnese
- Der Bereich der Gedächtnisleistung liegt zwischen -1 und -2 SD unter der Verteilung kognitiver Leistungen in der Bevölkerung
- Die grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens sind nicht gestört
- Der Mini-Mental-State-Wert ist höher als 24
- Die klinische Demenzbewertung beträgt 0,5, wobei Null das Fehlen einer Demenz und Eins das Vorliegen einer leichten Demenz bezeichnet (Burns & Morris 2008, Busse et al. 2003)

Soll die Symptomatik anhand objektiver Testleistungen weiter beurteilt werden, so stellt neben den subjektiven Beschwerden die Prüfung kognitiver Funktionen durch altersnormierte Tests einen wichtigen Bestandteil der aLKS-Diagnostik dar. Kognitive Domänen wie episodisches verbales und non-verbales Gedächtnis, räumliches Gedächtnis, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, visuokonstruktive Fähigkeiten und exekutive Funktionen können schon im Frühstadium der aLKS die ersten Einbußen zeigen (Lautenschlager et al. 2001, Moffat & Resnick 2002, Kurz et al. 2004, Aggarwal et al. 2005, Tabert 2006, Kessels et al. 2010, Chapman et al. 2011). Irish und Kollegen (2011) fanden heraus, dass die herabgesetzten Testergebnisse des verzögerten Abrufs, des Assoziativspeichers und des räumlichen Gedächtnisses als Prädiktoren einer möglichen Progression von der aLKS zu AD angesehen werden können. Weiterhin sollte die Prüfung von kognitiven Bereichen wie Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen zur Diagnostik der LKS konsequent durchgeführt werden (Daly et al. 2000, Ryan et al. 2012, Chen et al. 2013). So sind

unter Umständen kognitive Einbußen bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit und bei Aufgaben, die hohe Anstrengungsbereitschaft erfordern, zu erwarten (Lachner et al. 1994, Lezak 1995, Brown et al. 2013). Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass das Nachlassen von einzelnen kognitiven Fähigkeitsbereichen und das Vorliegen bestimmter kognitiver Variablenkonstellationen frühe Anzeichen von AD sein können (Kratz et al. 1998). Aufgrund dieser Erkenntnisse lässt sich eine aLKS zusammen mit verfeinerten Diagnoseverfahren mehrere Jahre vor der Manifestation des Demenzstadiums diagnostizieren (Gertz & Kurz 2011).

2.1.2 Epidemiologie und Verlauf der LKS

Zu diesem Thema finden sich in der Literatur verschiedene Häufigkeitseinschätzungen. Im Allgemeinen ist diese Heterogenität der Daten nicht nur durch die verschiedenen Definitionen der LKS, sondern auch durch die Schwierigkeiten der Frühdiagnostik minimaler kognitiver Störungsgrade zu erklären. Die Zahlen der Prävalenzen für die Entwicklung einer LKS im Alter variieren zwischen einzelnen Studien stark und liegen zwischen ca. 3% und 25 %). Die neuesten Studien von Roberts et al. (2008) und Manly et al. (2008) benennen Prävalenzen von 14,8 % bis 22,2 %. Die amnestische LKS wird am häufigsten festgestellt. Das Verhältnis von amnestischer zu nicht amnestischer LKS beträgt ca. 2 : 1 (Reischies & Wertenauer 2011). Diese Differenzierung ist sehr wichtig, da Patienten mit aLKS ein Risiko von über 50 % haben, nach 5 Jahren eine Demenz zu entwickeln (Busse et al. 2006, Gauthier 2006, Fischer et al. 2007). Besonders Patienten mit dem amnestischen Typ der LKS, die häufig AD-typische histopathologische Veränderungen aufweisen, gelangen in diesem Zusammenhang in den Mittelpunkt der Forschungen (Bennett 2003). Studien, die den Verlauf der LKS bei Patienten mit dem amnestischen Typ untersuchten, zeigen übereinstimmende Ergebnisse, die die Progredienz der Symptome zu einer AD bei durchschnittlich 10 bis 23 % der Patienten pro Jahr bestätigen (Bowen et al. 1997, Ravaglia et al. 2008, Petersen et al. 2009).

Ein weiteres Ergebnis vieler Verlaufsstudien ist auch der Befund, dass eine stärkere Beeinträchtigung mehrerer kognitiver Domänen schneller zur Demenz führt (Albert et al. 2001; Nordlund et al. 2011). Tabert und Mitarbeiter (2006) fanden bei Fällen mit aLKS Gedächtnis „Plus“ eine positive Vorhersagegenauigkeit von 76 % und eine negative von 90 % bezogen auf einen Zeitraum von 3 Jahren bis zur Manifestation der AD. Obwohl die LKS und die AD auf einem Kontinuum des kognitiven Leistungsabbaus angeordnet sind (Fiedler et al. 2012), erfolgt der Übergang von einer LKS in AD nicht zu einem exakt definierten Zeitpunkt. Dieser Zeitpunkt wird als Konversion bezeichnet (Daly et al. 2000). Um den Zeitpunkt zu bestimmen, wird die Grenze zur Demenz willkürlich durch qualitative

und quantitative Kriterien gezogen. Hierfür wird häufig das Clinical Dementia Rating (CDR) verwendet (Hughes et al. 1982).

ALKS gilt als Prodromalstadium der AD. Aus diesem Grund erfordert die aLKS eine frühzeitige Intervention (Burns & Morris 2008, Petersen 2009). Eine frühe Intervention im Stadium der LKS ist effektiver, als therapeutische Maßnahmen nach Konversion zur AD (Burns & Morris 2008, Alzheimer-Gesellschaft 2009, Petersen 2009). Kognitives Training in diesem präklinischen Stadium könnte den Ausbruch einer AD verhindern oder zumindest verzögern (Gates et al. 2011). Eine besonders wichtige Rolle spielen dabei stadienspezifische multimodulare kognitive Interventionen (Olazaran et al. 2004, Belleville et al. 2006, Valenzuela & Sachdev 2009).

Ohne kognitive therapeutische Maßnahmen wird von der deutlichen Abbau der kognitiven Leistungen wie Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Visuokonstruktion, Sprache und Aufmerksamkeit bei LKS Patienten in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren berichtet (Johnson et al. 2012). Im Vergleich zu den gesunden älteren Menschen verschlechterten sich die LKS Patienten doppelt so stark im expliziten Gedächtnis und wiesen bei der neuropsychologischen Testung die Abweichung von -1 bis -2 SD nach. Dabei ging es um die Beeinträchtigung des Neugedächtnisses. Das bedeutet, dass LKS-Patienten Schwierigkeiten neue Informationen zu lernen haben. Fast genauso rapide schritt die Beeinträchtigung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit voran und betrug 1,6 SD pro Jahr. Auch Visuokonstruktion, Sprache und Aufmerksamkeit verschlechterten sich bei der LKS, bei den gesunden älteren Menschen blieben diese Domänen stabil. Die Erkenntnisse sprechen über deutliche Progredienz der LKS im natürlichen Verlauf.

2.2 Kognitive Leistungsbereiche und deren Beeinträchtigung bei LKS

Kognitionsleistungen sind ein multidimensionales Konstrukt, das verschiedene kognitive Leistungsbereiche beinhaltet. Kognition ist die Manifestation neuronaler Prozesse. Diese Prozesse finden im neuronalem Netzwerk statt. Die degenerativen Veränderungen neuronaler Netzwerke führen zum Abbau kognitiver Leistungen.

In der Literatur wird Abbau kognitiver Funktionen wie Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Visuokonstruktion als Risiko eine AD zu entwickeln, immer wieder betont (Aggarwal et al. 2005, Bäckman et al. 2004, Johnson et al. 2012, Hildebrandt et al. 2013). Aus diesem Grund stehen im Rahmen der vorliegenden Arbeit folgende kognitive Leistungen im Fokus:

- Gedächtnisfunktionen und -formen (verbales und non-verbal Lernen, episodisches Gedächtnis, Kurzzeitgedächtnis)
- Exekutivfunktionen (Inhibition, kognitive Flexibilität, Arbeitsgedächtnis)
- Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

- Visuokonstruktion

Diese Leistungsbereiche sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

2.2.1 Gedächtnisfunktionen und –formen

Das Gedächtnis ist keine organische Einzelfunktion, sondern ein Netzwerk komplexer, untereinander verbundener Systeme, die verschiedene Zwecke erfüllen und sich dabei unterschiedlich verhalten. Die gemeinsame Funktion besteht aus der Speicherung und Verwaltung von Informationen (Schloffer et al. 2010). Lern- und Gedächtnisleistungen umfassen den Erwerb (Lernen), das Speichern (kurz- oder längerfristiges Behalten) und das Abrufen (Wiedererkennen oder Reproduzieren) verbaler oder non-verbal Informationen. Somit ist das Gedächtnis und das Lernen im Wesentlichen essentiell für die Funktionalität eines Menschen (Engel & Fast 2008).

Die Einteilung in verschiedene Gedächtnisformen kann nach zeitlichen und inhaltlichen Kriterien erfolgen (Schuri 2000, Markowitsch 2002, Tulving 2002).

Von besonderer Bedeutung bei der Untersuchung von Patienten mit Gedächtnisstörungen ist die Einteilung in Neugedächtnis und Altgedächtnis. Altgedächtnis beinhaltet alles, was Person zu jedem beliebigen Punkt gelernt hat. Die Inhalte, die ab einem bestimmten Punkt neugelernt werden, bilden Neugedächtnis (Brand & Markowitsch 2003). Der initiale Abbau betrifft vor allem Neugedächtnis und kann durch Ribot'sche Gesetz („Ribot's law“; „law of regression“) erklärt werden. Dieses Gesetz besagt, dass Gedächtnisverluste einem Gradienten folgen, innerhalb dessen die jüngst erworbene Information am labilsten abgespeichert ist, die am längsten zurückliegende am sichersten. Neue Erinnerungen sowie affektive, ungewohnte und komplexe Erinnerungseindrücke sind vom Gedächtnisabbau als erste betroffen. Die ältere Erinnerungen sowie das Einfache und Gewohnte bleibt viel länger gespeichert (Eichenbaum 2004).

Von besonderem Interesse in Bezug auf das Thema dieser Dissertation ist das explizite Gedächtnis mit dem Leistungsbereich des episodischen Gedächtnisses (Baddeley 2000). Das episodische Gedächtnis speichert Ereignisse, persönliche Erfahrungen und ihre räumliche und zeitliche Beziehung (Schuri 1995, Buchner 2006). Ein wesentliches Merkmal der episodischen Speicherkapazität stellt der assoziative Speicher dar, der sich auf die Verknüpfung von Komponenten wie Wörter oder Objekte bezieht. So werden Informationen entweder direkt oder über eine räumliche, zeitliche oder andere Art von Beziehung miteinander verknüpft (Mayes et al. 2007).

Hierbei ist das verbale vom non-verbal Gedächtnis zu unterscheiden. Das verbale Gedächtnis ist auf die Verarbeitung linguistischer Informationen spezialisiert und wird vor allem bei der Verarbeitung von sprachlichen Informationen genutzt. Das non-verbal System ist auf die Verarbeitung von non-verbal Objekten und Ereignissen spezialisiert (d. h.

räumlichen oder zeitlich synchronen Informationen). Es wird für Aufgaben wie die Analyse von Szenen oder das Erzeugen bildhafter Vorstellungen verwendet (Eysenck & Keane 2000). Auch das Kurzzeitgedächtnis enthält verbale und non-verbal Komponenten und dient z. B. dem kurzfristigen Speichern und Manipulieren von Daten (Schuri 1995, Buchner 2006). Sprachliche Informationen visueller sowie akustischer Art werden im sogenannten phonologischen Kurzzeitgedächtnis gespeichert, während nicht sprachliche visuelle Informationen im visuellen Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden (Klein 1995).

2.2.2 Exekutivfunktionen: kognitive Flexibilität, Inhibition, Arbeitsgedächtnis

Lezak (1995) subsumiert unter dem Begriff der Exekutivfunktionen (EF) solche Operationen, die eine Person befähigen, Aktivitäten und Handlungen selbstständig und zielstrebig auszuführen. EF sind kognitive Leistungen, die die Steuerung und Kontrolle untergeordneter Denkprozesse ermöglichen (Logan 1985). EF fassen ein weites Spektrum mentaler Prozesse zusammen, die bei der Initiation und Aufrechterhaltung reibungsloser Informationsverarbeitung sowie den koordinierten Aktionen des zentralen Nervensystems bedeutsam sind (Zihl 2006).

Zu den EF werden verschiedene Teilleistungen gezählt wie kognitive Flexibilität, Planungs- und Entscheidungsprozesse, Inhibition und Monitoring (Grafman & Litvan 1999). Kaum einem anderen Teilbereich kognitiver Funktionen liegt ein vergleichbar heterogenes Konzept zugrunde wie dem der EF.

In dieser Arbeit werden kognitive Flexibilität, Inhibitionsprozesse und Arbeitsgedächtnis aufgeführt.

Unter kognitiver Flexibilität wird die Fähigkeit zur Variation in Denken und Handeln verstanden, die der Adaption an veränderte Umweltbedingungen dient. Kognitive Flexibilität ist daher ein zentraler Bestandteil adaptiven menschlichen Verhaltens (Seiferth et al. 2007) und ermöglicht eine schnelle Einstellung auf neue Anforderungen. Sie beschreibt unter anderem die Fähigkeit, Personen und Situationen aus unterschiedlichen Perspektiven zu betrachten und zwischen den Perspektiven zu wechseln (Karnath & Sturm 2006). Als Inhibitionsprozesse werden kognitive Prozesse bezeichnet, die der Unterdrückung einer bestimmten Handlungstendenz und damit einer bereits initiierten Reaktion dienen. Inhibitorische Kontrollprozesse sind daher kritische Komponenten jeglicher Reaktionen. Sie ermöglichen eine präzise und fehlerfreie Leistung exekutiver Funktionen (Seiferth et al. 2007).

Aufgrund der komplexen Interaktion zwischen Behalten und Verarbeiten wird auch das Arbeitsgedächtnis als Teil der exekutiven Funktionen betrachtet. Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses geht ursprünglich auf eine Arbeit von Baddeley und Hitch (1974) zurück.

Der wesentliche Aspekt dieses Konzeptes ist, dass alle Informationen, die zur zielgerichteten Ausführung einer Aufgabe notwendig sind, kurzzeitig aktiv gespeichert und entsprechend der Aufgabe bearbeitet werden müssen. Das Arbeitsgedächtnis dient sowohl dem unmittelbaren Halten von Informationen als auch dem parallelen Verarbeiten dieser (Schuri 2000, Karnath & Sturm 2006). Es wird als Grundvoraussetzung für den reibungslosen Ablauf vieler alltäglicher kognitiver Prozesse wie Sprachverständnis, Lernen, problemlösendes Denken oder Handlungsplanung angesehen (Danek & Göhringer 2004). Bedeutsam für die Effizienz des Arbeitsgedächtnisses sind kognitive Flexibilität und Inhibition (D'Esposito 1998).

2.2.3 Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit

Die basale Rolle in der Informationsverarbeitung spielt die Aufmerksamkeit. Darunter wird das selektive Beachten relevanter Reize oder Informationen verstanden (Büttner & Schmidt-Atzert 2004). Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit des Menschen, durch mentale Anstrengung sensorische oder motorische Effekte zu beeinflussen und dadurch gezielt die Wahrnehmung von Reizen (Stimuli) zu steuern. Aufmerksamkeit ist eine begrenzte kognitive Ressource, die flexibel eingesetzt werden kann (Solso 1995).

Neben der Aufrechterhaltung eines Aktivitätsniveaus ist ein wichtiges Prinzip von Aufmerksamkeitsprozessen das der Selektion. Die Aufmerksamkeitsfunktionen sind an vielen Prozessen innerhalb der Wahrnehmung, des Gedächtnisses oder des Planens beteiligt (Engel & Fast 2008).

Auch die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit benötigt Aufmerksamkeit und wird dadurch beeinflusst (Müller & Krummenacher 2002). Laut dem hierarchischen Strukturmodell nach Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) (Wechsler 1997) ist die Verarbeitungsgeschwindigkeit neben dem Arbeitsgedächtnis, der perzeptuellen Organisation und verbalen Fähigkeiten ein Teil der allgemeinen Intelligenz (Schweizer 2006). Unter kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit wird eine basale, allen Intelligenzleistungen zugrunde liegende, weitgehend milieuunabhängige kognitive Leistungsgeschwindigkeit verstanden. Diese korrespondiert mit jenen Fähigkeitsbündeln, die in der Literatur als „flüssige“ Intelligenz oder „Bearbeitungsgeschwindigkeit“ bezeichnet werden (Cattell 1971, Kyllonen & Christal 1990).

2.2.4 Visuokonstruktion

Unter dem Begriff Visuokonstruktion werden die Fähigkeiten zusammengefasst, zwei- oder dreidimensionale Formen und Gegenstände nach Vorlage oder aus dem Gedächtnis zu zeichnen oder zu bauen. Dank dieser Fähigkeiten wird das Erkennen von Länge, Größe, Formen oder Formelementen möglich. Die Visuokonstruktion erlaubt, die räumlichen Beziehungen von Formelementen innerhalb einer Figur und Dreidimensionalität von

Formen und Objekten zu erkennen und zu reproduzieren (Karnath & Zihl 2007). Diese Leistung wird von der visuomotorischen Informationsverarbeitung und der Planungsfähigkeit mitbestimmt (Unger 2008). Visuokonstruktion bedeutet aber auch die Koordination von visueller Wahrnehmung und Bewegungsapparat (Hoffmann 2004). Kiphart (1990) verwendete schon in den siebziger Jahren den Begriff „Sensomotorik“ aus dem Gedankengang heraus, dass Sensorik und Motorik im Wechselverhältnis zueinander stehen. Er machte darauf aufmerksam, dass sich einerseits die Sinneswahrnehmung mit zunehmender Übung der Bewegungsfunktionen optimiert und sich andererseits durch ein vermehrtes Angebot von Sinnesreizen die Qualität der Bewegungsausführungen verbessert. Da folglich Wahrnehmung und Motorik einen wechselseitigen Einfluss aufeinander haben, bilden sie ein einheitliches System (Felsch 2011).

2.2.5 Beeinträchtigung der kognitiven Bereiche bei LKS

Werden die zuvor beschriebenen kognitiven Bereiche in irgendeiner Form beeinträchtigt, wird die Funktionalität im alltäglichen Leben eingeschränkt (Möller et al. 2011). In diesem Zusammenhang haben Engel und Faust (2008) folgende kognitive Leistungen als alters- und abbausensitiv definiert:

- Episodisches Gedächtnis
- Psychomotorik
- Geschwindigkeitsbetonte und perzeptuell-konstruktive Fertigkeiten
- Aufmerksamkeit und Konzentration
- Problemlösendes Denken bei neuartigen Anforderungen
- Anpassungsfähigkeit
- Flexibilität
- Rasche Verarbeitung zahlreicher komplexer Informationen

Bei pathologischen Altersprozessen, wie es bei der LKS der Fall ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese Veränderungen wesentlich deutlicher ausgeprägt als beim normalen altersbedingten Abbau sind.

Zwar gilt der Abbau des episodischen Gedächtnisses als eines des Leitsymptoms der AD, er ist aber auch charakteristisch für die aLKS. Diese Beeinträchtigung ist für das tägliche Leben relevant und gilt laut den Forschungen von Irish und Kollegen (2011) als ein potentieller Prädiktor für die spätere Konversion zur AD. Dierckx und Kollegen (2006) sowie Wenger und Kollegen (2010) haben nachgewiesen, dass ein verzögerter verbaler Abruf als eine Fähigkeit des episodischen Gedächtnisses den höchsten Vorhersagewert für die Konversion zur Demenz hat. Aber auch der assoziative Speicher als ein Zweig des episodischen Gedächtnisses gilt als besonders sensibler diagnostischer Parameter für

das Frühstadium kognitiver Einbußen (Fowler et al. 2002, Mitchell et al. 2009). Darüber hinaus zeigen die Daten, dass LKS-Patienten zusätzliche Probleme mit der Reaktionsinhibition und kognitiver Flexibilität haben (Traykov et al. 2007).

Neben dem Gedächtnis und den EF scheint die Verarbeitungsgeschwindigkeit eine wichtige Rolle bei der Kognition zu spielen. Es wird vermutet, dass eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit die globale kognitive Effizienz verschlechtert (Salthouse 1996). An dieser Stelle ist der „Flaschenhalscharakter“ der Verarbeitungsgeschwindigkeit zu betonen. Das bedeutet, dass zu lernende Informationen erst durch bestimmte Hirnstrukturen verarbeitet werden müssen, damit sie gespeichert und erinnert werden können (Brand & Markowitsch 2003). Dabei kommt der Geschwindigkeit der Verarbeitung eine wesentliche Bedeutung zu.

So wird die Effizienz der Informationsverarbeitung durch den Rückgang kognitiver Bereiche wie der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Reaktionszeit, der Inhibition und der verbalen Flüssigkeit verringert (Park et al. 2002, Gunstad et al. 2006, Rush et al. 2006). Die Folgen sind eine verringerte Arbeitsgedächtniskapazität und hierdurch eine Beeinträchtigung höherer kognitiver Funktionen wie der Abstraktion, da die relevanten Informationen nicht mehr im „Arbeitsspeicher“ des Gedächtnisses verfügbar sind (Salthouse 1996b). Auch die selektive Aufmerksamkeit wird im Zuge der LKS reduziert, wodurch die Fähigkeit, kognitiv relevante Tatsachen von irrelevanten zu unterscheiden, sinkt (Kane et al. 2001). Somit sinkt auch die Konzentrationsfähigkeit (Jennings et al. 1993). Auch kognitive Domänen wie die Visuokonstruktion und die räumliche Orientierung sind im Alter und besonders bei LKS-Patienten beeinträchtigt (Jennings et al. 1993, Howieson et al. 1993). Besonders der serielle Suchmodus weist hierbei Defizite in Form von erhöhten Reaktionszeiten auf (Tales et al. 2002).

Dies deutet darauf hin, dass die LKS durch eine detaillierter Diagnostik mehrerer kognitiver Domänen untersucht werden sollte (Traykov et al. 2007, Belleville et al. 2008). Des Weiteren sind das Ausmaß der Beeinträchtigung und die Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen für den Verlauf der LKS von großer Bedeutung (Lauren & Fink 2013).

Betrachtet man die bisherigen Ausführungen in Bezug auf kognitive Leistungsbereiche und deren Beeinträchtigung, stellt sich zusammenfassend die Frage nach einer wirksamen therapeutischen Möglichkeit zur Kompensierung dieser Defizite bei der LKS. In frühen Studien zur Neuroplastizität wurde gezeigt, dass sich das menschliche Gehirn altersunabhängig strukturell und funktionell adaptieren kann (Merzenich 1998). Folglich kann angenommen werden, dass kognitive Aktivitäten in jedem Lebensabschnitt einen substanziellen Einfluss auf die klinische Manifestation von Alterungsprozessen sowie von neuropathologischen Veränderungen des Gehirns haben können (Defrancesco et al. 2013). Bekannt ist, dass eine Kompensierung nur dann möglich ist, wenn eine strukturel-

le und funktionelle Plastizität von neuronalen Netzwerken besteht. Diese wird durch das Lernen verändert (Möller 2011), setzt aber in großem Maße intakte neuronale Netzwerke voraus, die bei neurodegenerativen Erkrankungen geschädigt werden. Dabei nimmt die Plastizität schon in einem frühen Stadium ab. Trotz dieser Tatsache postuliert das Modell der kognitiven Reserve, dass Hirnschädigungen durch den Einsatz kognitiver kompensatorischer Methoden auszugleichen sind (Stern 2006, Buschert 2009). Es besteht die Möglichkeit, dass die kognitive Reservekapazität von Betroffenen durch gezielte systematische Beanspruchung oder Intervention bei LKS oder sogar bei manifester AD gesteigert werden kann (Buschert 2009). Diese Erkenntnisse über die engen Zusammenhänge der kognitiven Domänen und deren zusammenhängende Beeinträchtigungen bei der LKS erlauben die Vermutung, dass die Verbesserung der kognitiven Leistungen einer Domäne unter einer Therapie zu einem positiven Effekt auf andere Domänen führen könnte. Dabei ist es von besonderer Wichtigkeit, die betroffenen kognitiven Bereiche zu diagnostizieren und gezielt zu therapieren (Traykov et al. 2007).

2.3 Nicht pharmakologische therapeutische Maßnahmen bei LKS

Kognitionsbezogene Maßnahmen bei gesunden älteren Menschen

Einige klinische Forschungen haben gezeigt, dass ältere Menschen, die ihre kognitiven Fähigkeiten anhaltend fördern, diese nicht nur erhalten, sondern auch verbessern können (Baltes 1989).

Die neuesten Forschungen validieren einen direkten Zusammenhang zwischen kognitiver Stimulation und Erhaltung der kognitiven Leistungen bei gesunden älteren Menschen. Eine kognitive Intervention bei gesunden älteren Erwachsenen kann den potentiellen Ausbruch einer Demenz verhindern oder verzögern. Hall et al. (2009) haben festgestellt, dass die rechtzeitige tägliche kognitive Stimulation bei gesunden Menschen den Beginn einer AD um 2 Monate verzögern kann. In den letzten Jahren kamen mehrere Forscher in Bezug auf die Verzögerung des AD-Beginns durch konsequente kognitive Aktivität der gesunden älteren Menschen zu vergleichbaren Ergebnissen (Scarmeas et al. 2003, 2006, Rundek & Bennett 2006, Verghese et al. 2006, Helzner et al. 2007, Rebok et al. 2007, Akbaraly et al. 2009). Kognitive Stimulation dient als Puffer und verzögert kognitive Einbußen bei älteren gesunden Menschen (Scarmeas et al. 2001, 2003, 2006, Rundek & Bennett 2006, Verghese et al. 2006, Boron et al. 2007, Helzner et al. 2007, Rebok et al. 2007, Wilson et al. 2007, Hertzog et al. 2008, Akbaraly et al. 2009).

Prospektive Daten geben Hinweise darauf, dass anhaltende kognitive Stimulation (geistige Übung) zur Erhaltung kognitiver Fähigkeiten und damit zur Verzögerung einer LKS und einer AD führt. In einer 5-jährigen Studie, durchgeführt vom Rush - Alzheimer - Zentrum, wurde festgestellt, dass die kognitiv aktiven Bewohner um 2,6 Mal seltener eine AD

entwickelt hatten als kognitiv weniger aktive Bewohner (Wilson et al. 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine prospektive Studie von 5698 Senioren ohne Demenz in Frankreich, die kognitiv aktiv leben. Die kognitiv anregende Freizeitgestaltung und Aktivitäten wurden in einem 4-Jahres-Follow-up signifikant mit einem verminderten Risiko assoziiert, eine AD zu entwickeln (Akbaraly et al. 2009). Fazit dieser Studie war, dass kognitiv anregende Freizeitgestaltung den Ausbruch einer Demenz im Alter verzögern kann (Emery 2011).

Kognitionsbezogene Maßnahmen bei LKS Patienten.

Obwohl die Gruppe von Patienten mit LKS sehr heterogen ist, zeichnet sich doch nach Betrachtung der durchgeführten LKS-Studien ab, dass viele Patienten, die später eine Demenz entwickeln, das Stadium der LKS durchlaufen. Der Zeitpunkt der Konversion zur Demenz ist prinzipiell durch eine Reihe von Faktoren positiv beeinflussbar (Förstl 2009). Vielfach bestätigt sich der Vorteil einer „kognitiven Reserve“, also einer hohen intellektuellen Kapazität, die dazu beiträgt, dass die Konversion zur Demenz trotz erheblicher neuropathologischer Veränderungen später stattfindet (Stern 2006). In der prospektiven Bronx Aging Study wurde festgestellt, dass die Stimulation kognitiver Aktivitäten die kognitive Reserve im späteren Leben unabhängig von der Bildung beeinflusst. Kognitive Aktivitäten, wie zum Beispiel kognitives Training, können zu einem verzögerten Rückgang der Gedächtnisleistung in präklinischen Stadien der Demenz durch den Mechanismus der erhöhten kognitiven Reserve führen (Liberati et al. 2002). Gemäß einigen Studien profitieren bereits kognitiv unauffällige ältere Menschen von einer vermehrten Förderung ihrer kognitiven Fähigkeiten, aber auch von vermehrten sportlichen Aktivitäten hinsichtlich der Entwicklung einer Demenz in den nächsten fünf Jahren (Yesavage et al. 1990, Chertkow 2002). Je höher bei diesen Studien der kognitive Status der Teilnehmer (gemessen mittels MMSE) bei der Baseline und je jünger die Teilnehmer waren, desto effektiver war das Training (Yesavage et al. 1990). Die Studie von Willis et al. wies nach fünf Jahren immer noch einen positiven Posttrainingseffekt nach (Willis et al. 2006).

Kognitive Therapie ist erfolgreich, wenn sie auf die individuellen Probleme, Ressourcen und Lebensumstände des Patienten zugeschnitten wird und zu einem Zeitpunkt einsetzt, zu dem die kognitiven Kapazitäten noch relativ gut erhalten sind (Clare & Woods 2001, Werheid & Thöne-Otto 2006). Die Verfahren der kognitiven Therapie müssen standardisiert sein, um Effekte reproduzieren und messen zu können.

Die begrenzte Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Medikamente gegen Demenz (Qaseem et al. 2008) und das Fehlen von pharmakologischen Therapien der LKS (Raschetti et al. 2007) erfordern eine intensivere Suche nach nicht pharmakologischen Behandlungen der LKS. Diese Maßnahmen sollen älteren Menschen helfen, die funktionalen und emotionalen Konsequenzen des geistigen Niedergangs zu bewältigen (Kurz et al.

2011). Hierzu wurde eine Vielzahl von kognitionsfokussierten Maßnahmen entwickelt (Livingston et al. 2005, Forbes et al. 2008, Olazarán et al. 2010). Diese Maßnahmen zielen auf die Wiederherstellung beeinträchtigter kognitiver Fähigkeiten ab und dienen dem Ausgleich funktioneller Beeinträchtigungen im alltäglichen Kontext. Ein Multikomponenten-Training, das ein Gedächtnistraining mit einem motorischen Training sowie mit Methoden der Stressbewältigung und einem Selbstsicherheitstraining kombinierte, zeigte nach vier Wochen signifikante Verbesserungen bei der Alltagsbewältigung und der Verbesserung der Stimmung sowie des episodischen Gedächtnisses (Kurz et al. 2008). Auch in einer spanischen Studie konnte durch ein kognitiv-motorisches Trainingsprogramm eine Stabilisierung der allgemeinen Gedächtnisleistung nachgewiesen werden (Olazarán et al. 2004). Belleville et al. (2006) erzielten mit einem Interventionsprogramm, das aus der Vermittlung von Merkstrategien, Informationen über altersbedingte Gedächtnisveränderungen und einem Aufmerksamkeitstraining bestand, Verbesserungen in spezifischen Gedächtnisleistungen sowie in den subjektiven Einschätzungen der eigenen Gedächtnisleistung und des Wohlbefindens. Die aktuellen Ergebnisse einer japanischen Studie zeigen, dass ein Mehrkomponenten-Übungsprogramm allgemeine kognitive Leistungen und insbesondere die Funktion des logischen Gedächtnisses bei LKS-Patienten verbessern kann (Suzuki et al. 2013). Die Studie von Woods und Kollegen (2006) zeigte, dass die Teilnahme an der kognitiven Intervention eine Verbesserung der kognitiven Funktionen und somit auch eine Verbesserung der Lebensqualität erzielte. Die mit der Diagnose LKS konfrontierten Menschen und deren Angehörige bekommen dank der kognitiven Intervention das Gefühl, auch selbst etwas gegen ihre Erkrankung unternehmen zu können. Sie werden dabei begleitet, ihre Stärken wahrzunehmen und zu unterstützen. Eine umfassende Literaturstudie von Buschert und Kollegen (2009) bestätigt, dass bisherige Befunde Hinweise für die Evidenz des kognitiven Trainings bei LKS liefern. Die Autoren schätzen sogar, dass der Krankheitsbeginn der AD durch eine Aufrechterhaltung des Funktionsniveaus im Stadium der LKS um Jahre hinausgezögert werden könnte.

Kognitionsbezogene Maßnahmen bei Demenz

Bereits in den neunziger Jahren postulierte Bäckmann (1997), dass Gedächtnistherapie bei Demenz trotz früherer negativer Ergebnisse gewinnbringend sein kann (Olazarán et al. 2004, Wilson et al. 2007). Seit etwa zehn Jahren gibt es immer mehr wissenschaftliche Beweise für die Plastizität und die dynamischen Fähigkeit des Gehirns, seine Organisation zu ändern und zu aktivieren. Diese Plastizität persistiert auch bei Menschen, die sich im Frühstadium einer AD befinden.

In der Frühphase der AD können zuvor vergessene Informationen erneut gelernt werden, da sich das Gehirn neurodegenerativen Prozessen anpassen kann. Diese Fähigkeit stellt

eine wertvolle Möglichkeit für eine Intervention dar, insbesondere im Prodromalstadium oder im Frühstadium der AD (Esiri & Chance 2012). Kognitives Training wird am häufigsten verwendet, um die neuronale Plastizität zu fördern (Clare et al. 2003, Willis et al. 2006). Das Ziel kognitiver Methoden sollte eine Verbesserung des Selbstwertgefühls, des Gefühls der Alltagskompetenz trotz kognitiver Defizite und der allgemeinen Lebensqualität sein. Der Ansatz der Therapie soll personenzentriert und nicht krankheitszentriert sein, d. h. nicht das Medizinische, sondern den Menschen in den Vordergrund stellen (Gatterer 2006). Die Verbesserung der Versorgungsqualität von Menschen mit Demenz und ihrer Betreuer sollte zur nationalen Priorität in vielen Ländern werden. Eine kognitive Stimulationstherapie (CST) kann die Kognition und die Lebensqualität von Menschen mit Demenz verbessern (Woods et al. 2012, Teixeiraa et al. 2012).

2.4 Transfer der trainierten Leistungsbereiche auf andere Domänen und auf den gesamten kognitiven Status

Damit eine Therapie der kognitiven Leistungen erfolgreich im Sinne der Stabilisierung oder Verbesserung der Kognition der LKS-Patienten ist, sollte sie sich am charakteristischen neuropsychologischen Störungsprofil orientieren. Dieses Profil ist durch die stark eingeschränkte Fähigkeit zum Erwerb neuer Informationen und die begrenzte Fähigkeit zum Transfer von Übungs- auf Alltagssituationen gekennzeichnet (Bayles & Kim 2003, Bäckman 1992, Almkvist et al. 1998, Werheid & Thöne-Otto 2006). Deshalb ist der erfolgreiche Transfer der trainierten kognitiven Domänen auf nicht trainierte Domänen und auf die Alltagsfunktionen ein klares Zeichen der Effizienz der KI bei LKS-Patienten.

Die Schlüsselfrage neuester klinischer Studien ist, inwieweit die Wirkung der KI über längere Zeit anhält und die Übertragung des Trainingseffektes auf nicht trainierte Domänen persistiert. Die Recherche von Valenzuela und Sachdev (2009) ergab, dass das kognitive Training bei gesunden älteren Menschen anhaltende protektive Effekte der neuropsychologischen Leistung hervorbringt. Es wurde auch über den Transfer von diesen Effekten nicht nur auf die Domänen, die besonders stark durch den kognitiven Abbau im Sinne einer AD betroffen sind, sondern auch auf den gesamten kognitiven Status und die Alltagsfunktionalität berichtet (Valenzuela & Sachdev 2009). Dabei betonten Valenzuela und Sachdev (2009), dass multimodale KI bessere und stabilere Ergebnisse der kognitiven Leistungen hervorbringen als das Einzeldomänentraining.

Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie von Legault und Kollegen (2011) zur Beurteilung der Auswirkungen der KI und körperlicher Interventionen auf die Kognition von gesunden Senioren untersuchte den Transfer der trainierten Domänen auf Alltagskompetenzen. Der Schwerpunkt der Förderung lag auf dem episodischen Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis, der Planung, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Funktio-

nen. Diese Studie zeigte signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen sowohl bei der Gruppe, in der eine KI stattfand, als auch bei der Gruppe, in der körperlich interveniert wurde.

Das modulare Gedächtnistraining für ältere gesunde Menschen wurde bezüglich seiner Effektivität auf die Verbesserung der kognitiven Leistungen und auf den Alltagstransfer von Martin und Kaiser (1998) untersucht. Die Wirksamkeit des Trainings wurde nicht nur durch eine Steigerung der Leistung in kognitiven Domänen wie dem episodischen Gedächtnis und der Verarbeitungsgeschwindigkeit, sondern auch durch einen erfolgreichen Transfer nachgewiesen.

Die Metaanalyse von 18 Studien über kognitives Training und kognitive Stimulation bei Patienten mit AD von Spector und Kollegen (2012) erbrachte zwei interessante Ergebnisse. Einerseits war es aufgrund der methodischen Vielfalt der Studien nicht möglich, genau festzustellen, welche kognitiven Domänen sich vom kognitiven Training effektiver beeinflussen lassen. Andererseits wurde eine deutliche Verbesserung des Gesamtkognitionsniveaus durch die kognitive Stimulation festgestellt, insbesondere in Bezug auf eine Leistungssteigerung des Gedächtnisses und im sprachlichen Bereich. Auch Woods und Kollegen (2012) untersuchten die Ergebnisse von 15 Studien zur kognitiven Stimulation der Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz. Die Recherche ergab, dass kognitive Stimulationsprogramme die Kognition der Patienten verbessern und dass die Patienten eindeutig vom Training profitieren.

Gates und Kollegen (2012) führten eine Metaanalyse von zehn Studien durch, die die Wirkung des kognitiven Gedächtnistrainings bei Patienten mit LKS untersuchten. In sieben Studien wurden moderate Auswirkungen auf Gedächtnisdomänen identifiziert. Dabei betonten die Autoren eine große Heterogenität von Interventionen und die Effektivität der kognitiven Übungen gegenüber den Gedächtnisstrategien.

Die von Kurz und Kollegen (2011) durchgeführte systematische Übersicht und Metaanalyse von Studien über die KI bei LKS-Patienten brachte die Erkenntnis, dass die KI nur in zwei von zehn Studien eine signifikante Verbesserung oder Stabilisierung des klinischen Zustandes herbeiführte. Dabei kamen Kurz und Kollegen zu dem Schluss, dass die kognitiv fokussierten Interventionen nur eine geringe Auswirkung auf die Fähigkeiten, den Alltag zu bewältigen, hatten. Es wurde kein generalisierender Effekt der Leistungsveränderung in einzelnen kognitiven Domänen auf den gesamten kognitiven Status nachgewiesen. Das bedeutet, dass es an einem Transfer der trainierten kognitiven Leistungen auf andere kognitive Domänen mangelte.

Dagegen zeigte eine Studie von Belleville und Kollegen (2006), in der ein multifaktorielles Interventionsprogramm bei LKS-Patienten eingesetzt wurde, generalisierende positive Effekte auf die kognitiven Leistungen und das subjektive Befinden. Auch die Studien von

Cipriani et al. (2006), Rozzini et al. (2007) und Talassi et al. (2007) wiesen eine breite Auswirkung der kognitiven Computer-Interventionsprogramme auf mehrere Domänen nach. Diese Programme stimulierten mehrere kognitive Bereiche. Unter anderem wiesen Olazarán und Kollegen (2004) die Wirksamkeit einer kognitiv-motorischen Intervention bei LKS-Patienten und Patienten mit milder AD nach. Dabei handelte sich ebenfalls um eine KI, die mehrere kognitive Bereiche gezielt trainierte. Buschert und Kollegen (2011) führten eine neu entwickelte multimodulare kognitive Intervention durch. Diese Intervention fokussierte sich sowohl auf das Training mehrerer kognitiver Domänen als auch auf die kognitive Stimulation. Die Ergebnisse zeigten generalisierende positive Effekte auf die Kognition der Probanden und auf solche EF wie selektive Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität. Es wurde auch signifikante Verbesserung der Stimmung nach KI festgestellt. Förster und Kollegen (2011) wiesen nach, dass diese Effekte gleichzeitig mit einem abgeschwächten Rückgang des Glukosestoffwechsels in von der Neurodegeneration betroffenen kortikalen Regionen einhergehen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es von höchster Priorität ist, weiter nach den optimalen kognitiven Interventionsmethoden zu suchen, bei denen ein Transfer der trainierten kognitiven Leistungen auf andere Domänen und auf den gesamten kognitiven Status gewährleistet ist. Die Multimodularität der Interventionen könnte durch ihr breites Wirkungsspektrum zur Verbesserung mehrerer kognitiver und nicht kognitiver Domänen führen und hierdurch das kognitive Niveau stabilisieren oder sogar positiv modifizieren.

2.5 Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Man kann zwar von einer generellen Wirksamkeit und protektiven kognitiven Wirkung (Valenzuela et al. 2009) der kognitiven Interventionen bei aLKS ausgehen, trotzdem sind noch einige Fragen zu der konkreten Auswirkung der KI auf verschiedene kognitive Domänen offen.

Studien haben gezeigt, dass die KI einen positiven Einfluss auf die einzelnen kognitiven und nicht- kognitiven Domänen besitzt. Basierend auf der Theorie der „Entdifferenzierung“ (Baltes et al. 1997, Lindenberger et al. 1994, 2001) der kognitiven Fähigkeiten im Alter, die besagt, dass die kognitiven Leistungen in jungen Jahren nicht so stark miteinander vernetzt sind wie im Alter, entsteht die Vermutung, dass sich schon die Beeinträchtigung einer kognitiven Domäne auf den gesamten kognitiven Status auswirkt. Es kommt zu einer Abnahme der neuronalen Spezifität, was eine verminderte Kompensation des Leistungsabfalls zur Folge hat. Die Erkenntnisse über die engen Zusammenhänge der kognitiven Domänen und deren zusammenhängende Beeinträchtigungen im Alter erlauben die Vermutung, dass die Verbesserung der kognitiven Leistungen einer Domäne unter der Therapie auch zu einem positiven Effekt auf andere Domänen führen kann.

Einen Zusammenhang zwischen den Leistungsveränderungen in kognitiven Domänen legt auch die Verarbeitungsgeschwindigkeitstheorie des kognitiven Alterns von Salthouse nahe (Salthouse 1996a, b). Diese besagt, dass die Beeinträchtigung einer kognitiven Domäne, wie zum Beispiel der Verarbeitungsgeschwindigkeit, zur Beeinträchtigung anderer kognitiver Domänen führt und damit der gesamte kognitive Status negativ beeinflusst wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse kann vermutet werden, dass die Leistungsveränderung in einer Domäne mit der Leistungsveränderung anderer kognitiver Domänen eng zusammenhängt.

Dies hat Auswirkungen auf die Ausgangswerte nach einer KI. Je mehr kognitive Domänen durch eine KI beeinflusst werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich der gesamte kognitive Status der LKS-Patienten nach einer KI stabilisiert. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie, auf die ab Kapitel 2 näher eingegangen wird, verwendete die kognitive Intervention von Buschert et al. (2010) für Patienten mit LKS. Das Besondere an dieser kognitiven Intervention ist ihr breites Wirkungsspektrum auf verschiedene kognitive Domänen und nicht kognitive Bereiche. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es nun, Leistungen der aLKS-Patienten in unterschiedlichen kognitiven Domänen und nicht kognitiven Bereichen nach der KI zu untersuchen und Zusammenhänge der Leistungsveränderungen zu analysieren.

Hierfür werden die Auswirkung der multimodalen KI und deren therapeutische Wirkung sowohl auf die wichtigsten kognitiven Domänen als auch auf die Stabilisierung und Verbesserung des gesamten kognitiven Niveaus der aLKS-Patienten untersucht. Es wird angenommen, dass die aLKS-Patienten ihre kognitiven Leistungen nach der KI verbessern und die Veränderungen der kognitiven Domänen miteinander assoziiert sind. Die durchgeführten Analysen sollen Aufschluss darüber geben,

- ob die multimodale KI zu Leistungsveränderungen in kognitiven und nicht kognitiven Bereichen bei aLKS-Patienten führt,
- ob es Zusammenhänge der Leistungsveränderungen in verschiedenen kognitiven Domänen und nicht- kognitiven Bereichen gibt und
- welche Auswirkung höhere Ausgangstestwerte und höhere Werte der Leistungsveränderung auf die Wirkungsbereite der KI haben.

Ausgehend von den zuvor erwähnten Überlegungen lassen sich zu den hier aufgelisteten Fragestellungen folgende Hypothesen formulieren:

Hypothesen:

Die kognitive Intervention ist in unterschiedlichen kognitiven Leistungsbereichen erfolgreich im Sinne einer stabilen oder verbesserten Testleistung nach dem Training.

Da es sich um eine multimodale Intervention handelt, sind die Trainingseffekte in den unterschiedlichen kognitiven Leistungsbereichen miteinander assoziiert.

Die Ausgangswerte und die Leistungsveränderungswerte der kognitiven Leistungen und nicht kognitiven Bereiche beeinflussen die Breite der Effekte nach der KI.

3 Methoden und Untersuchungsdesign

Die Daten für diese Dissertation wurden im Rahmen einer kognitiven Interventionsstudie (KIS) erhoben, die von Dezember 2010 bis Oktober 2012 am ISD durchgeführt wurde,.

Studienpopulation

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über die Gedächtnisambulanz des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD) der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) und durch die Psychiatrische Klinik der LMU München. Die ausgewählten Probanden kamen entweder von sich aus wegen subjektiv empfundener kognitiver Probleme oder wurden von niedergelassenen Allgemein- und Fachärzten ambulant in die Gedächtnissprechstunde an das ISD oder in die Psychiatrische Klinik der LMU überwiesen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine den NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien (leichte kognitive Störung klassifiziert als „klinisch mögliche Alzheimer-Krankheit“) entsprechende Diagnose einer leichten kognitiven Störung vom amnestischen Typ nach den Petersen-Kriterien (Artero et al. 2006, Gauthier et al. 2006, Petersen & Knopman 2006). Das diagnostische Vorgehen orientierte sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN 2009). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt. In die Studie wurden 77 Patienten mit deutscher Muttersprache und einem Mindestalter von 60 Jahren eingeschlossen. Aus der Gesamtzahl der Teilnehmer wurden 10 Patienten an der Psychiatrischen Klinik der Universität München und 67 am ISD rekrutiert.

16 Probanden brachen die Studie aus verschiedenen Gründen ab. Nach der Teilnehmerzahl gelistet schieden die 16 Probanden aus der Studie aus folgenden Gründen aus:

- Rückzug der Einverständniserklärung aus diversen Gründen; meist regelmäßige Teilnahme zu beschwerlich: Weg zu weit, Pflegebedürftigkeit von Angehörigen; Schwierigkeit, dem Training wegen Schwerhörigkeit zu folgen ($n = 11$)
- Interkurrente körperliche Erkrankungen ($n = 4$)
- Neu aufgetretene Ängstlichkeit und depressive Verstimmung ($n = 1$)

Somit gingen insgesamt 61 Probanden ($w = 30$, $m = 31$) in die statistische Analyse ein. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 73,03 ($SD = 5,02$, Range 61-85). Die mittleren Bildungsjahre der Teilnehmer betrugen 10,90 ($SD = 2,06$, Range 8-13). Bei 20 Probanden wurde aLKS mit Beeinträchtigung einer kognitiven Domäne, bei 41 aLKS Gedächtnis „Plus“ mit Beeinträchtigung mehrerer kognitiver Domänen diagnostiziert.

Die Probanden gaben nach mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung vor der Studienteilnahme ihre schriftliche Einwilligung.

Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Personen aufgenommen, die älter als 60 Jahre waren. Die Erhebung des kognitiven Status erfolgte durch die „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“-Testbatterie (Morris et al. 1989, Berres et al. 2000). Probanden, die in mindestens einem der vier verbalen Gedächtnissubtest eine Leistung von mindestens 1,5 Standardabweichungen (SD) unter der alters-, geschlechts- und bildungsspezifischen Normstichprobe aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen. (Atkinson und Shiffrin 1971, Rosen et al. 1984, Mohs et al. 1986). Das Vorliegen einer bereits bestehenden Demenz wurde vom behandelnden Neurologen bzw. Psychiater nach den DSM-IV-Kriterien ausgeschlossen. Die Einschlusskriterien waren ein Wert von kleiner oder gleich 0,5 im Clinical Dementia Rating (CDR) und Werte zwischen 30 und 52 Punkten (beides inklusive) der „Alzheimer’s Disease Cooperative Study MCI Activities of Daily Living“ (ADCS-MCI-ADL).

Das Vorliegen einer aktuellen depressiven Episode wurde durch den behandelnden Arzt ausgeschlossen. Zur Erfassung einer depressiven Verstimmung beantworteten die Probanden Fragen aus dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) (www.memoryclinic.ch). Probanden, deren Werte über einem Cut-off-Wert von 18 Punkten lagen, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Eine Übersicht über die neuropsychologischen Verfahren ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien in Form neuropsychologischer Testverfahren

Testung kognitiver Domänen	Testung nicht kognitiver Domänen
CERAD-NP-Plus – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (Memory Clinic Basel 2005)	CDR – Clinical Dementia Rating mit Patienten und Angehörigen (Morris 1993)
MMSE – Mini-Mental State Examination (Folstein et al. 1975)	ADSS-MCI-ADL – Alzheimer’s Disease Cooperative Study MCI Activities of Daily Living (Galasko et al. 1997)
Trail-Making-Test A (Ivemeyer & Zerfaß 2006)	BDI II – Beck Depression Inventory (Pearson Assessment)
Trail-Making-Test B (Lezak et al. 1995)	

Falls die Patienten Psychopharmaka einnahmen, musste die Dosierung seit mindestens 2 Monaten stabil sein. Weitere Ausschlusskriterien waren schwere körperliche Erkrankung und psychiatrische Erkrankungen wie Psychose, Sucht, Persönlichkeitsstörungen.

Patienten, die in der Vorgeschichte neurologisch erkrankt waren und Patienten mit einer starken Seh-/Hörbeeinträchtigung oder einer Aphasie wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Ein Blutdruck unter 170/100 mmHg in Ruhe war wünschenswert. Höhere Blutdruckwerte waren jedoch kein Ausschlusskriterium. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten keine Sonderschule besucht und im MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (Lehrl 1995) einen verbalen IQ von mindestens 86 erreicht.

Die Durchführung der MRT-Untersuchung musste bei allen Probanden möglich sein. Die Teilnahme an einem unspezifischen Gedächtnistraining sollte seit mindestens zwei Monaten abgeschlossen sein. Die Teilnahme an einem früheren, wissenschaftlich evaluierten Gedächtnistraining (Buschert 2010) galt als Ausschlusskriterium.

Nach den klinischen und neuropsychologischen Untersuchungen wurden in die Studie sowohl Patienten mit amnestischer LKS als auch Patienten mit amnestischer LKS Gedächtnis „Plus“ eingeschlossen.

Studiendesign

Vor Beginn der kognitiven Intervention sowie unmittelbar nach deren Ende wurden alle Probanden einer ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik unterzogen, die im Folgenden als Baseline- und Follow-up-Testung bezeichnet werden (siehe Tabelle 2). Weiterhin wurde vor dem Training der Apolipoprotein E Genotyp-E- erhoben und sowohl vor als auch den Training ein MRT durchgeführt, was jedoch nicht Teil der vorliegenden Arbeit ist.

Tabelle 2: Studiendesign

Studienphasen	Phase 1	Phase 2	Phase 3
[Monate]	[1]	[2-7]	[8]
Studieneinheit	Baseline		Follow up
Neuropsychologische Testungen, MRT, ApoE	■		■
Kognitive Intervention		■	

Ablauf der Interventionseinheiten

Im Rahmen der Studie nahmen die Probanden an einer multimodularen kognitiven Intervention teil, die von Buschert et al. (2011), basierend auf den Empfehlungen des Deutschen Bundesverbandes Gedächtnistraining e. V., zusammengestellt wurde. Alle Probanden erhielten die „Verum“-Intervention.

Alle Studienteilnehmer erhielten ein halbes Jahr lang einmal pro Woche für 120 Minuten ein standardisiertes modulares Gruppentraining, das auf der Basis bereits existierender Trainingselemente konzipiert war (Ganzheitliches Gedächtnistraining, Band 1 und 2, Bundesverband Gedächtnistraining e. V.). Um optimale Trainingsbedingungen zu erreichen, wurden insgesamt sechs Behandlungsgruppen mit jeweils 8 bis 11 Teilnehmern gebildet. Die Fehlzeiten wurden auf 4 Fehltage begrenzt. Im Mittel waren die Teilnehmer 1.89 Tage abwesend ($SD = 1,85$, Range 2-8). Von fünf Probanden wurden die Fehlzeiten mit 8, 5, 7, 5 und 7 Fehltagen überschritten. Sie wurden aber aufgrund aktiver Teilnahme und regelmäßiger Hausaufgabenerfüllung trotzdem in die Studie eingeschlossen.

Zielsetzung der Intervention

Als primäres Ziel der KI ist eine Verbesserung und Stabilisierung des globalen kognitiven Leistungsniveaus anzusehen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden in jeder Trainingseinheit Aufgaben zu spezifischen kognitiven Funktionen eingesetzt, wie z. B. zu den Funktionen Gedächtnis, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit usw. Zudem wurden spezifische Mnemotechniken vermittelt und geübt, bewährte Strategien und Prinzipien wie bspw. „errorless learning“ eingesetzt, Alltagsaktivitäten angeregt, Diskussionen und Gespräche geführt sowie psychomotorische und Entspannungsübungen durchgeführt. Das Sekundärziel der KI ist auf eine Verbesserung und Stabilisierung spezifischer kognitiver Leistungen (höhere Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen, Gedächtnis) gerichtet. Eine Verbesserung und Stabilisierung spezifischer nicht kognitiver Leistungsbereiche (Stimmung, Lebensqualität) gilt als zweites Sekundärziel der KI (Buschert 2010).

Inhalt der Intervention

In den Trainingseinheiten wurden Themen mit Bezug zum Alltagsleben durchgenommen, um den Transfer auf den Alltag zu erleichtern. Jede Trainingseinheit beinhaltete klassische Elemente eines Gedächtnistrainings wie gezielte Transferübungen hin zu Alltagssituationen, den Einsatz externer Gedächtnishilfen sowie das Erlernen und Üben spezifischer Gedächtnisstrategien. Unter anderem förderten Übungen zur Biografie, Fantasie und Kreativität die soziale Interaktion. In jede Trainingseinheit wurden auch psychomotorische und Entspannungselemente eingebaut (Buschert et al. 2006, 2010). Der Vermittlung von Grundlagenwissen über Gedächtnisprozesse sowie über altersassoziierte Veränderungen von Gedächtnisfunktionen und insbesondere über die Alzheimer-Erkrankung wurde besondere Bedeutung beigemessen. Vertiefende Aufgaben für das Üben zu Hause waren ebenfalls Bestandteil der Protokolle.

3.1 Messinstrumente

An dieser Stelle werden nur die neuropsychologischen Verfahren beschrieben, die für die vorliegende Arbeit verwendet wurden. Die Auswahl der Verfahren orientiert sich am bisherigen Forschungsstand zu pathologischen Altersprozessen, der Hinweise für Zusammenhänge zwischen Auffälligkeiten in psychometrischen Verfahren und Veränderungen bestimmter kognitiver Funktionen aufzeigt. In der vorliegenden Arbeit sollen dementsprechend die Ergebnisse aus denjenigen klinisch-neuropsychologischen Verfahren mit einbezogen werden, die folgende Funktionen erfassen: episodisches verbales und non-verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnisleistung, Kurzzeitgedächtnisleistung, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Inhibition, kognitive Flexibilität und selektive Aufmerksamkeit. Die Besonderheiten der statistischen Variablen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Neuropsychologische Variablen

	Bezeichnung des Untersuchungsverfahrens	Leistungsbereich	Besonderheiten der Variablen
<i>Kognitive Variablen:</i>			
ADAS cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale	Kognitives Gesamtniveau	ADAS cog (höhere Punktzahl steht für schlechtere kognitive Leistung)
CVLT	California Verbal Learning Test	Verbales episodisches Gedächtnis	CVLT Lernen CVLT verzögerter Abruf
GNL	Gesichter-Namen-Lerntest	Non-verbales episodisches Gedächtnis	GNL Lernen GNL verzögerter Abruf
Digit Span Forward	Zahlenspannen vorwärts	Verbales Kurzzeitgedächtnis	DSF
Digit Span Backward	Zahlenspannen rückwärts	Verbales Arbeitsgedächtnis	DSB
Corsi Block Tapping	Blockspannen vorwärts	Non-verbales visuelles Kurzzeitgedächtnis	Blockspannen
TMT A	Zahlenverbindungstest	Exekutive Funktion: Visuomotorische Geschwindigkeit	TMT A (Verarbeitungszeit in Sekunden)
TMT B	Zahlen- und Buchstabenverbindungstest	Exekutive Funktionen: kognitive Flexibilität, selektive Aufmerksamkeit	TMT B (Verarbeitungszeit in Sekunden)
Stroop-Test	Farbe-Wort-Interferenztest	Exekutive Funktionen: Inhibition, kognitive Kontrolle	Stroop (Verarbeitungszeit in Sekunden)
Mosaiktest	Aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R)	Visuokonstruktion, exekutive Funktionen, Planung	Mosaik (Verarbeitungszeit in Sekunden)
<i>Nicht kognitive Variablen</i>			
BDI II	Beck Depression Inventory	Stimmung, Depressivität	BDI II
SF-36 Psych	Krankheitsübergreifendes multidimensionales Messinstrument	Psychisches Wohlbefinden	SF-36 Psych

3.1.1 Baseline- und Follow-up-Testungen zur Erfassung kognitiver Funktionen vor und nach der kognitiven Intervention

Erfassung des kognitiven Gesamtstatus

ADAS cog (Rosen et al. 1984)

Bei der ADAS cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) handelt es sich um einen umfassenden Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik dementer Patienten. Er wurde zur Schweregradeinteilung und Verlaufsbeurteilung einer Demenz entwickelt. Die ADAS cog wird aber auch als Screeninginstrument bei LKS empfohlen und zur Messung des kognitiven Gesamtniveaus in mehreren Studien zur LKS eingesetzt (Zweig et Campbell 1993). Sie besteht aus drei Teilen, die eine Einschätzung bezüglich Konzentration, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Orientierung, Alltagskompetenz und selbstständiger Versorgung der Person, Sprache, Psychomotorik, Stimmung, Verhalten, konstruktiver Zeichenfähigkeit und Rechenfähigkeit ermöglicht. In der vorliegenden Studie wurde nur der kognitive Teil des ADAS-cog-Tests Form A mit elf Items angewendet. Dieser Teil besteht aus mehreren Aufgaben zum Gedächtnis (Einprägen und Reproduzieren von Wörtern), Fragen zur Orientierung und Aufgaben zum Benennen von Gegenständen. Es werden auch exekutive Funktionen wie Visuokonstruktion (Abzeichnen geometrischer Figuren) und Praxie (Vorstellungsvermögen und Befolgen von Anweisungen) getestet. Die sprachliche Kompetenz wird durch Ausdruck, Verständnis und Aufgaben zur Wortfindung geprüft. Die Bearbeitungsdauer beträgt 10 bis 15 Minuten und ist für Patienten höheren Alters konzipiert.

Bewertungen der kognitiven Items wurden zum kognitiven Score zusammengefasst. Höhere Skalenwerte (max. 70) weisen auf stärker ausgeprägte Störungen hin. Als Maß für den kognitiven Gesamtstatus ging der Summenscore der kognitiven Items als „ADAS cog“-Variable in die statistische Analyse ein.

Testung des verbalen Lernens und Gedächtnisses

California Verbal Learning Test (CVLT) (Niemann et al. 2008)

Der California Verbal Learning Test ist ein Lern- und Gedächtnistest, der eine hohe Sensitivität aufweist und sich besonders gut für die Testung von Patienten mit Hirndefiziten unterschiedlichster Genese eignet. Er hat sich vor allem bei Patienten mit leichter kognitiver Störung bewährt, da er bereits vorhandene Gedächtnisprobleme zuverlässig anzeigt (Bondi et al. 1994, Delis et al. 2000, deutsche Version Niemann et al. 2008). Der Test prüft die Effizienz konzeptueller Lernstrategien und die Wirksamkeit der Vorgabe der vier Kategorien als Hinweisreize beim freien Abruf (Kaltreider et al. 2000). Das Material dieses Tests besteht aus einer Liste von 16 Wörtern, die sich vier semantischen Gruppen zuordnen lassen. Der Patient hat die Aufgabe, nach jedem der fünf Lerndurchgänge so

viele Wörter der Liste zu wiederholen, wie ihm einfallen. Nach den Lerndurchgängen wird eine Interferenzliste vorgelesen, die der Patient ebenfalls wiederholen soll. Danach folgen die kurz verzögerte freie Wiedergabe der ersten Liste und die verzögerte Wiedergabe mit Hinweisreizen. Nach einer 30-minütigen Pause folgen nacheinander die lange verzögerte freie Wiedergabe und die Wiedergabe mit Hinweisreizen sowie das Wiedererkennen (Wagner et al. 2006). Als Maß für das verbale Lernen ging die Summe der Lerndurchgänge als „CVLT Lernen“-Variable in die statistische Analyse ein. Als Maß für das verbale episodische Gedächtnis ging die Summe der Lerndurchgänge des verzögerten Abrufs nach 30 Minuten als „CVLT Abruf“-Variable in die statistische Analyse ein.

Testung des non-verbalen Lernens und Gedächtnisses

Gesichter-Namen-Lerntest (GNL) (Schuri 2000)

Der Gesichter-Namen-Lerntest erfasst die Fähigkeit, Namen zu Gesichtern zu lernen (Schuri 2000). Dieser non-verbale Gedächtnistest ist sehr gut für die Untersuchung der Defizite im Assoziativspeicher geeignet (Irish et al. 2011). Der GNL liegt in zwei Formen mit dem gleichen Schwierigkeitsgrad vor. Alle Namen sind zweisilbig. Bei den bei diesem Test verwendeten Fotografien handelt es sich um schwarz-weiße Portraitaufnahmen von Personen, die nicht öffentlich bekannt sind. Diese Personen sind zwischen 20 und 60 Jahre alt. Das Lernen der 8 Gesichter-Namen-Paar-Assoziationen erfolgt in maximal vier Durchgängen nach der Lern-Prüf-Methode. Dreißig Minuten nach dem Lernen können die mittelfristigen Merkleistungen getestet werden. Dabei wird zunächst die freie Wiedergabe der Namen geprüft und anschließend das Erinnern der Namen bei Vorlage der Fotos.

Als Maß für das non-verbale Lernen ging die Summe der vier Lerndurchgänge als „GNL Lernen“-Variable in die statistische Analyse ein. Als Maß für das non-verbale episodische Gedächtnis ging die Summe der vier Lerndurchgänge des verzögerten Abrufs nach 30 Minuten als „GNL Abruf“-Variable in die statistische Analyse ein.

Testung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses sowie des verbalen und non-verbalen Arbeitsgedächtnisses

Zahlenspannen vorwärts – Digit Span Forward (DSF) – und rückwärts – Digit Span Backward (DSB) (Lezak et al. 2005)

Die Zahlenspanne aus der revidierten Fassung des Wechsler-Gedächtnistests (WMS-R) (Härtig et al. 2000) besteht aus zwei Aufgabentypen: den Zahlenspannen vorwärts und den Zahlenspannen rückwärts. Diese beiden Aufgaben sind die gängigsten Verfahren zur Erfassung der unmittelbaren verbalen Wiedergabe, wobei beide Untertests jeweils unterschiedliche Gedächtnisfunktionen messen (Lezak et al. 2005). Der Test „Zahlenspannen vorwärts“ stellt ein Maß für die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses dar. Der Test „Zah-

lenspannen rückwärts“ gilt allgemein als valides Maß für das Arbeitsgedächtnis. Hierbei werden dem Probanden Zahlenfolgen mit wachsender Länge vorgelesen. Das Vorlese-tempo beträgt dabei eine Ziffer pro Sekunde. Die Ziffern sind vom Probanden unmittelbar nach dem Vorlesen in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Der Zahlenspannen-Test wird abgebrochen, wenn der Proband beide Zahlenfolgen eines Schwierigkeitsgrades nicht oder falsch wiederholt. Sowohl bei den „Zahlenspannen vorwärts“ als auch bei den „Zahlenspannen rückwärts“ werden die einzelnen Punkte zu einem Rohwert addiert, der jeweils bei maximal 12 Punkten liegt. Als Maß für das verbale Kurzzeitgedächtnis ging der Rohwert als „DSF“-Variable in die statistische Analyse ein. Als Maß für das verbale Arbeitsgedächtnis ging der Rohwert als „DSB“-Variable in die statistische Analyse ein.

Blockspannen vorwärts – Corsi Block Tapping (Schellig 1997)

Der Block-Tapping-Test nach Corsi überprüft die visuell räumliche Kapazität des Arbeitsgedächtnisses (Schellig 1997) und kann als visuelle Merkspanne bezeichnet werden. Bei den Blockspannen vorwärts werden dem Probanden auf einem Blockspannenbrett (rechteckiges Brett mit darauf befestigten kleinen Würfeln variabler Anordnung) Folgen wachsender Länge gezeigt, indem der Prüfer mit dem Finger auf eine Folge von Würfeln tippt, die der Proband im unmittelbaren Anschluss nachtippen soll. Pro Blockspanne gibt es zwei Durchgänge, zweimal eine 2-er-Folge, zweimal eine 3-er-Folge usw. bis zu zweimal eine 8-er-Folge.

Wiederholt der Proband keine der zwei Folgen eines Durchgangs der Blockspannen vorwärts richtig, wird dieser Test beendet. Für jede richtig wiederholte Folge wird ein Punkt vergeben. Maximal können bei dieser Aufgabe 24 Punkte erreicht werden. Als Maß für visuell räumliche Kapazität des Arbeitsgedächtnisses ging die erreichte Punktzahl als „Blockspannen vorwärts“-Variable in die statistische Analyse ein.

Testung exekutiver Funktionen

Farbe-Wort-Interferenztest – Color Word Test nach Stroop (Bäumler 1969, 1985)

Der Farbe-Wort-Interferenztest ist ein Testverfahren zur Diagnostik von Störungen der selektiven Aufmerksamkeit und erlaubt die Erfassung des konzentrativen Widerstandes gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen sowie die Beurteilung der Grundgeschwindigkeit von Informationsprozessen im optisch-verbale Bereich (Hilger & Kasper 2002). Die Versuchsperson soll zunächst eine Liste von Farbwörtern vorlesen, die einheitlich in schwarzer Farbe gedruckt sind, was als „Farbwortlesen“ bezeichnet wird. Im zweiten Teil dieses Tests wird der Proband ersucht, die Farben von Farbbalken, die in verschiedenen Farben gedruckt sind, zu benennen, was als „Farbstriche Benennen“ bezeichnet wird. In der nun folgenden Interferenzbedingung – in einem „Interferenzversuch“

– erhalten die Probanden eine Liste von Farbwörtern, die in einer bestimmten Farbe gedruckt sind, jedoch niemals in der Farbe, die dem Farbwort entspricht. Der Proband soll nun die Farbe nennen, in der ein Wort gedruckt ist (das Wort „gelb“ ist z. B. in blauer Farbe gedruckt, zu nennen wäre „blau“). Aus den Rohwerten wird der Medianwert gebildet. Als Maß für exekutive Inhibitionsfähigkeit und kognitive Kontrolle ging dieser Zeitwert als „Stroop“-Variable in die statistische Analyse ein.

Trail-Making-Test (TMT A) (CERAD-Plus, Memory Clinic Basel 2005)

Zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde der Zahlenverbindungstest Trail Making A (TMT A) aus der deutschsprachigen und erweiterten Version der CERAD-Plus-Testbatterie (Memory Clinic Basel 2005) eingesetzt. Beim TMT A handelt es sich um ein Papier- und Bleistiftverfahren, bei dem der Patient so schnell wie möglich Zahlen von 1-25 auf einem Blatt verbinden soll. Dabei ist der Stift nicht abzusetzen. Da die kognitive Verlangsamung ein Hinweis auf eine kognitive Beeinträchtigung sein kann, ist dieser Test für die Vorselektion der LKS-Patienten und als kognitive Variable geeignet (Ivemeier & Zerfaß 2006). Dabei wird eine Serie von Reaktionszeiten über einen längeren Zeitraum integriert gemessen (Abbruch nach 180 Sekunden) (Reitan 1979, Spreen & Strauss 1998). Als Maß für die visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit ging die Bearbeitungszeit in Sekunden als „TMT A“-Variable in die statistische Analyse ein.

Trail-Making-Test (TMT) B (CERAD-Plus, Memory Clinic Basel 2005)

Der Trail-Making-Test B ist ein Zahlen- und Buchstabenverbindungstest zur Beurteilung der kognitiven Flexibilität und geteilten Aufmerksamkeit des Probanden. Die Testperson soll abwechselnd die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L (also 1-A-2-B-3-C ...) möglichst schnell mit Bleistiftstrichen verbinden. Der Abbruch erfolgt nach 300 Sekunden (Lezak et al. 2012). Als Maß für die kognitive Flexibilität und selektive Aufmerksamkeit ging die Bearbeitungszeit in Sekunden als „TMT B“-Variable in die statistische Analyse ein. Da beim TMT A und beim TMT B die Zeit gemessen wurde, stehen die Ergebnisse mit höheren Werten für eine schlechtere Leistung.

Mosaiktest (Tewes 1991)

Der Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) dient der Prüfung der Fähigkeit, Formen wahrzunehmen und sie zu analysieren sowie das Ganze in einzelne Komponenten zu zerlegen (Tewes 1991). Der Mosaiktest besteht aus 9 Würfeln mit je einer weißen, roten, blauen und gelben Seitenfläche sowie einer entlang der Diagonale geteilten weiß-roten bzw. blau-gelben Seitenfläche. Insgesamt müssen die Probanden 9 zunehmend komplexere Muster nachlegen, wobei Schnelligkeit und Richtigkeit gewertet

wurden. Als Maß für Visuokonstruktion und Planung ging die Bearbeitungszeit in Sekunden als „Mosaik“-Variable in die statistische Analyse ein.

3.1.2 Testverfahren zur Erfassung nicht kognitiver Funktionen vor und nach der kognitiven Intervention

BDI (Beck et al. 1996)

Zur Erfassung depressiver Symptome kam das Beck Depression Inventory (BDI) zum Einsatz. Der BDI ist das weltweit am weitesten verbreitete Selbstbeurteilungsinstrument zur Beurteilung der Depressionsschelle. Die Probanden, deren Werte über einem Cut-off-Wert von 18 Punkten lagen, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Werte über 18 Punkte gelten als Hinweis für das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen Depression (Beck et al. 1996), was in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium darstellte. In der Studie erhielten die Probanden aus der Psychiatrischen Klinik Fragebögen aus dem BDI I und die Probanden aus der ISD Fragebögen aus dem BDI II. Die Werte wurden separat berechnet, da sich die Fragebögen in einer Reihe von Fragen voneinander unterscheiden. In die weiteren Analysen wurden nur Probanden einbezogen, bei denen der BDI II durchgeführt worden war. Als Maß für die Depressivität (Depression wurde klinisch ausgeschlossen) ging die Summe der mit „ja“ beantworteten Fragen als „BDI II“-Variable in die statistische Analyse ein.

SF-36 - Fragebogen (Bullinger et al.1995)

Der SF-36 - Fragebogen ist ein krankheitsübergreifendes multidimensionales Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird gleichermaßen bei Gesunden und Patienten eingesetzt. Items werden mit unterschiedlichen Skalen bewertet. Es wird zwischen 8 Dimensionen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) unterschieden, die je vier Dimensionen in eine körperliche Summenskala und eine psychische Summenskala zusammenfassen (Bullinger et al.1995). Die psychische Skala fasst neun Fragen zum psychischen Befinden der Probanden zusammen und stellt jeweils sechs Antwortmöglichkeiten zur Auswahl. Als Maß für das psychische Wohlbefinden und die Stimmung ging der Wert der psychischen Summenskala als „SF-36 Psych“-Variable in die statistische Analyse ein.

3.2 Statistische Datenanalyse

Zu beiden in Kapitel 1.5 aufgestellten Hypothesen wurden zwei Zugänge verwendet. Einerseits wurde der Differenzwert der Leistungen berechnet, andererseits erfolgte eine deskriptive Analyse der Patienten, die von der Intervention profitierten (Responder).

Aufgrund fehlender Normalverteilungen wurde durchweg nicht parametrisch gerechnet.

Für die Untersuchung von Leistungsveränderungen nach dem Training wurden Differenzwerte berechnet. Hierfür wurde für jede kognitive und nicht kognitive Variable das Testergebnis der Ausgangstestung (Baseline-Testung) vom Testergebnis der nachfolgender Testung (Follow-up-Testung) subtrahiert. Aufgrund möglicher Deckeneffekte wurden die Berechnungen zudem mit Baseline-korrigierten Differenzwerten durchgeführt (einfache Differenzwerte/100-Baseline-Wert). Es lagen keine maßgeblichen Veränderungen im Ergebnisprofil vor und deswegen wurde die vorliegende Arbeit ausschließlich die Ergebnisse bei Verwendung einfacher Differenzwerte aufgeführt.

Die statistische Prüfung der Leistungsunterschiede gegen Null erfolgte durch den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Basierend auf den Veränderungen der Differenzwerte, wurde die Grenze zwischen Responder und Nonresponder definiert. Da die Differenzwerte nur diejenigen Probanden erfassen, deren Leistungswerte sich veränderten, wurde zusätzlich eine qualitative Responderanalyse durchgeführt. Somit wurden zum einen auch stabil gebliebene Leistungswerte mitefasst. Zum anderen basierte die Definition der Responder auf der Studie von Buschert und Kollegen (2011), die zeigte, dass sich die Kontrollprobanden, die kein Training bekamen, nach 6 Monaten um 1,9 Punkte in der ADAS cog verschlechterten. Daher lag für die ADAS cog ein Responder vor, wenn sein Leistungsniveau nach dem Training unverändert blieb, sich besserte oder wenn er sich um maximal zwei Punkte verschlechterte. Beim TMT B galt hinsichtlich der Responderanalyse, dass nur diejenigen Probanden als Nonresponder gezählt wurden, die den TMT B weder vor noch nach dem kognitiven Training absolvieren konnten. Probanden, die den TMT B wenigstens nach dem kognitiven Training absolvierten, galten als Responder. Für die anderen Tests lag dann ein Responder vor, wenn seine Leistung nach dem Training stabil blieb (Differenzwert ist gleich 0) oder besser wurde. Gruppenunterschiede der Responder und Nonresponder hinsichtlich demografischer Variablen wurden mittels Chi-Quadrats Tests berechnet. Die Korrelation der Trainingseffekte in unterschiedlichen Domänen wurde explorativ analysiert. Aufgrund des explorativen Zugangs und der Vielzahl an Variablen wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

Die Zusammenhänge zwischen den kognitiven Variablen nach der KI wurden durch Kendall-Tau-b-Rangkorrelationskoeffizienten errechnet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 21 (*Statistical Package for the Social Sciences*) durchgeführt. Abbildungen wurden mit Microsoft Excel 97/2003 erstellt.

4 Ergebnisse

Bei der Auswertung der Leistungsveränderungen nach der KI sind drei Fragestellungen zu berücksichtigen:

- Führt die multimodale KI zu Leistungsveränderungen in kognitiven Domänen und nicht kognitiven Bereichen bei aLKS-Patienten? Dies würde die Wirksamkeit des Trainings nachweisen.
- Gibt es Zusammenhänge der Leistungsveränderungen in verschiedenen kognitiven und nicht kognitiven Domänen? Dies würde auf einen Transfer der trainierten Domänen auf nicht trainierte Bereiche und auf den gesamten kognitiven Status hinweisen.
- Welche Auswirkung haben höhere anfängliche Ausgangstestwerte und höhere Werte der Leistungsveränderung auf die Anzahl der Effekte nach der KI? Dies würde eine Vorhersage der Therapieeffekte ermöglichen.

Stichprobe

Bei den meisten Probanden (67 %) lag ein LKS-Gedächtnis-„Plus“-Subtyp vor. Der MMSE-Wert betrug im Durchschnitt 27 mit einer kleiner SD von 1,68. Dies spricht für ein relativ gleiches kognitives Niveau der Probanden. Die ausführliche Beschreibung der Patientengruppe mit demografischen, kognitiven und nicht kognitiven Variablen bei der Baseline ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Demografische, kognitive und nicht-kognitive Variablen bei der Baseline

Alter (Jahre)	M (SD)	73,03 (5,02)	
	Min-Max	61-85	
Geschlecht	Weiblich	30	49,2%
	Männlich	31	50,8%
Schuljahre	M (SD)	10,90 (2,06)	
	Min-Max	8-13	
LKS Subtyp	aLKS	20	32,8%
	aLKS	41	67,2%
	Gedächtnis „Plus“		
MMSE-Summenwert	M (SD)	27,43 (1,68)	
	Min-Max	23-30	
BDI II für n=51	M (SD)	7,54 (4,32)	
	Min-Max	0-17	

Anmerkung M = arithmetisches Mittel, SD = Standardabweichung, Max = Maximum, Min = Minimum, MMSE = Mini-Mental-State-Examination, BDI II = Beck Depression Inventory

4.1 Einfluss der KI auf Leistungsveränderungen

4.1.1 Differenzwerte der kognitiven und nicht kognitiven Leistungsbereiche zum Nachweis der Leistungsveränderung nach der KI

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung, ob die multimodulare KI zu Leistungsveränderungen in kognitiven Domänen und nicht kognitiven Bereichen bei LKS-Patienten führt, wurden zunächst Differenzwerte der Testergebnisse berechnet. Tabelle 5 stellt für jeden kognitiven Test den Differenzwert (Follow-up-Werte minus Baseline-Werte) und die statistische Analyse des Leistungsunterschieds mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test dar. Wie in Tabelle 5 dargestellt, wurden numerische Verbesserungen der Mittelwerte (M) bei folgenden Variablen gemessen: „CVLT Lernen“ (M = 2,39), „CVLT verzögerter Abruf“ (M = 0,15), „TMT A“ (M = -7,18; ein negativer Wert entspricht einer Verbesserung), Mosaiktest (M = 0,52). Numerische, nicht signifikante Verschlechterungen zeigten sich dagegen bei den Variablen: „ADAS cog“ (M = 0,23; ein positiver Wert entspricht einer Verschlechterung), „GNL Lernen“ (M = -2,34), „GNL verzögerter Abruf“ (M = -0,57), „TMT B“ (M = 2,51; ein positiver entspricht einer Verschlechterung), „DSF“ (M = -0,1), „DSB“ (M = -0,17) und „Blockspannen vorwärts“ (M = -0,5).

Signifikante Unterschiede wurden ausschließlich bei den Variablen „GNL Lernen“, „GNL verzögerter Abruf“ und „TMT A“ nachgewiesen. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test erbrachten bei den Testverfahren „GNL Lernen“ ($Z = -3,68$; $p < .00$) und „GNL verzögerter Abruf“ ($Z = -2,17$; $p < .03$) eine signifikante Verschlechterung. Signifikante Verbesserung wurde bei der Variable „TMT A“ ($Z = 2,65$, $p < .008$) zwischen den Testleistungen vor der Intervention und nach der Intervention festgestellt.

Tabelle 5: Differenzwerte der kognitiven und nicht kognitiven Variablen und Signifikanzprüfung mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Kognitive und nicht kognitive Variablen	<i>n</i>	M (SD)	Z	<i>P</i>
ADAS cog ¹	61	0,23 (3,66) ↓	-0,22	0,83
CVLT Lernen	61	2,39 (9,66) ↑	-1,59	0,11
CVLT verzögerter Abruf	61	0,15 (2,73) ↑	-0,54	0,59
GNL Lernen	61	-2,34 (5,62) ↓	-3,68**	0,00
GNL verzögerter Abruf	61	-0,57 (2,01) ↓	-2,19*	0,03
DSF	61	-0,98 (1,92) ↓	-0,40	0,69
DSB	60	-0,02 (1,44) ↓	-0,08	0,94
Blockspannen vorwärts	61	-0,05 (0,90) ↓	-0,34	0,74
Stroop ¹	51	-0,33 (22,48) ↑	-1,26	0,21
TMT A ¹	61	-7,18 (34,80) ↑	-2,65**	0,01
TMT B ^{1,2}	35	2,51 (59,24) ↓	-0,40	0,69
Mosaiktest	61	0,52 (9,66) ↑	-0,06	0,55
SF-36 Psych	56	0,69 (3,91) ↓	-1,01	3,12
BDI II	51	0,19 (4,86) ↓	-0,29	0,78

Anmerkung M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, *n* = Probandenanzahl, Z = Z-Wert,

* $p \leq .05$, ** $p \leq .01$, ↑ = Verbesserung, ↓ = Verschlechterung,

¹ bei diesen Testverfahren bedeuten niedrigerer Werte bessere Leistung

² Missings im TMT-B. Berechnung der TMT B Differenzwerte wurde nur mit 35 Patienten durchgeführt (restliche Patienten konnten entweder TMT-B bei Baseline oder TMT-B bei Follow-up nicht durchführen (mangels Instruktionsverständnis, überschrittene Bearbeitungszeit),

ADAS = Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L = California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A = California Verbal Learning Test = verzögerter Abruf, GNL L-Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test = verzögerter Abruf, DSF- digit span forward = Zahlenspannen vorwärts, DSB = digit span backward - Zahlenspannen rückwärts, Block = Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop = Farbe-Wort-Interferenztest, TMT A/B = Trail Making Test, Mosaik = Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, SF-36 Psych = Fragebogen Subtest psychisches Befinden, BDI II = Beck Depression Inventory

Wie sich Tabelle 5 entnehmen lässt, sind die SD-Werte bei manchen Variablen hoch. Dies deutet auf starke Leistungsveränderungsunterschiede innerhalb der Gruppe hin.

Abbildung 1 verdeutlicht die Leistungsunterschiede innerhalb der kognitiven Variablen „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, konnten sich die Probanden im Durchschnitt ca. zwei Namen weniger merken als vor der KI. Die Variable „GNL verzögerter Abruf“ zeigt einen kleineren Leistungsverlust von durchschnittlich ca. 0,5 Namen im Vergleich zu den Baseline-Werten.

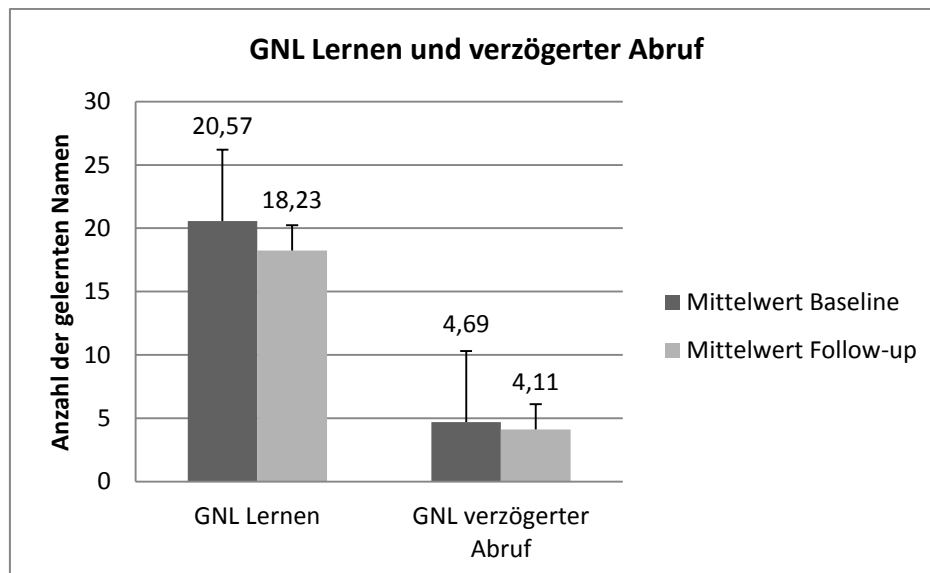


Abbildung 1: Leistungsveränderungen innerhalb der kognitiven Variablen „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“

Diese Ergebnisse für den GNL bedeuten eine Verschlechterung des non-verbalen Lernens und non-verbalen Gedächtnisses nach der Intervention.

Wie Abbildung 2 zeigt, hat sich die „TMT A“-Variable, die die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit mit motorischen Komponenten widerspiegelt, signifikant verbessert. Das heißt, die Probanden benötigten für die Durchführung des Tests im Durchschnitt 7 Sekunden weniger als vor der KI.

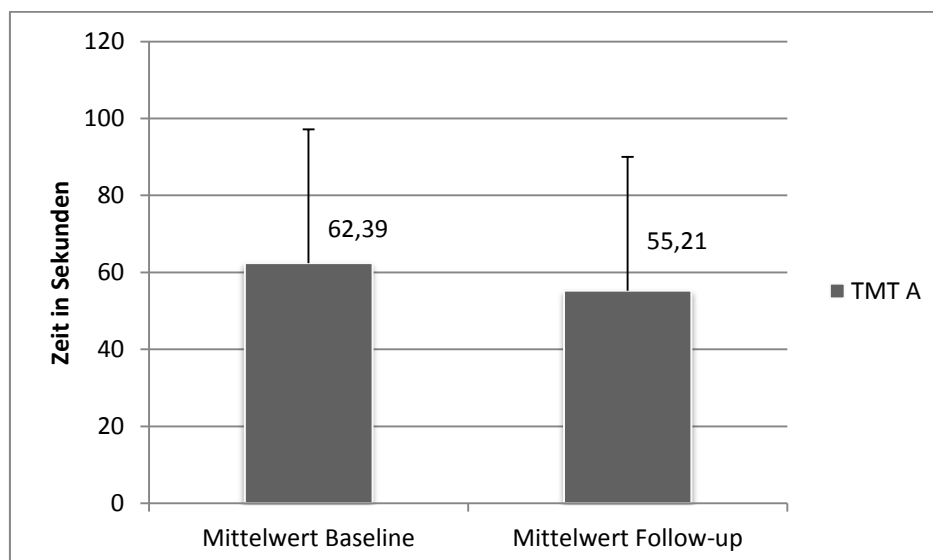


Abbildung 2: Leistungsveränderungen innerhalb der Variable „TMT A“

In den anderen neun kognitiven Variablen (Verbales Lernen und Gedächtnis, verbales Kurzzeitgedächtnis, verbales und non-verbales Arbeitsgedächtnis, Inhibition, selektive Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität und visuokonstruktorische Planung) wurden keine signifikanten Leistungsveränderungen gefunden. Es bestanden, wie in Tabelle 5 dargestellt, weder signifikante Verschlechterungen noch signifikante Verbesserungen.

Die Analyse der Differenzwerte der nicht kognitiven Variablen „SF-36 Psych“ und „BDI II“ vor und nach der Intervention ergab eine numerische Veränderung der Variablen „SF-36 Psych“ und „BDI II“. Der Differenzwert der „SF-36 Psych“-Variable betrug $M = 0,7$ ($SD = 3,92$); der Differenzwert der „BDI II“-Variable betrug $M = 0,2$ ($SD = 4,86$). Diese Ergebnisse wiesen keine signifikante Veränderung des psychischen Befindens mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests bezüglich der nonparametrischen Variablen „SF-36 Psych“ und „BDI II“ nach ($p > .05$).

4.1.2 Prozentuale Darstellung Responder/Nonresponder den einzelnen kognitiven Leistungsbereichen zum Nachweis der Leistungsveränderungen nach der KI

Um auch die Responder zu erfassen, deren Leistungsdifferenzwerte gleich 0 oder unter zwei für die ADAS cog waren (laut Responderdefinition siehe Kapitel 2.2.), wurde die Anzahl der Responder in einzelnen Testverfahren bestimmt. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich ist, überwog die Anzahl der Responder die der Nonresponder in neun von zwölf kognitiven Bereichen. Die höchste Anzahl der Responder konnte bei den Variablen „ADAS cog“ ($n = 61$) mit 77 %, „Blockspannen“ ($n = 61$) mit 75,4 % und „TMT A“ ($n = 61$) mit 73,8 % nachgewiesen werden.

Bei den Variablen „CVLT Lernen“ ($n = 61$), „CVLT verzögerter Abruf“ ($n = 61$), „Stroop“ ($n = 51$), „Mosaik“ ($n = 61$), „Zahlenspannen vorwärts“ ($n = 61$) und „Zahlenspannen rückwärts“ ($n = 60$) lag die Anzahl der Responder zwischen 54,1 % und 62,3 %.

Bei der „TMT B“-Variable ($n = 61$) waren 42,6 % der Probanden Responder. Bei dieser Variable ist anzumerken, dass es Probanden ($n = 16$) gab, bei denen die Durchführung des TMT B schon bei der Baseline-Testung und später bei Follow-up Testung nicht möglich war und die als Nonresponder klassifiziert wurden.

Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, wurde die geringste Responderzahl bei der kognitiven Variable „GNL Lernen“ mit 29,5 % ermittelt. Bei der Variable „GNL verzögerter Abruf“ machten die Responder 49,2 % aus.

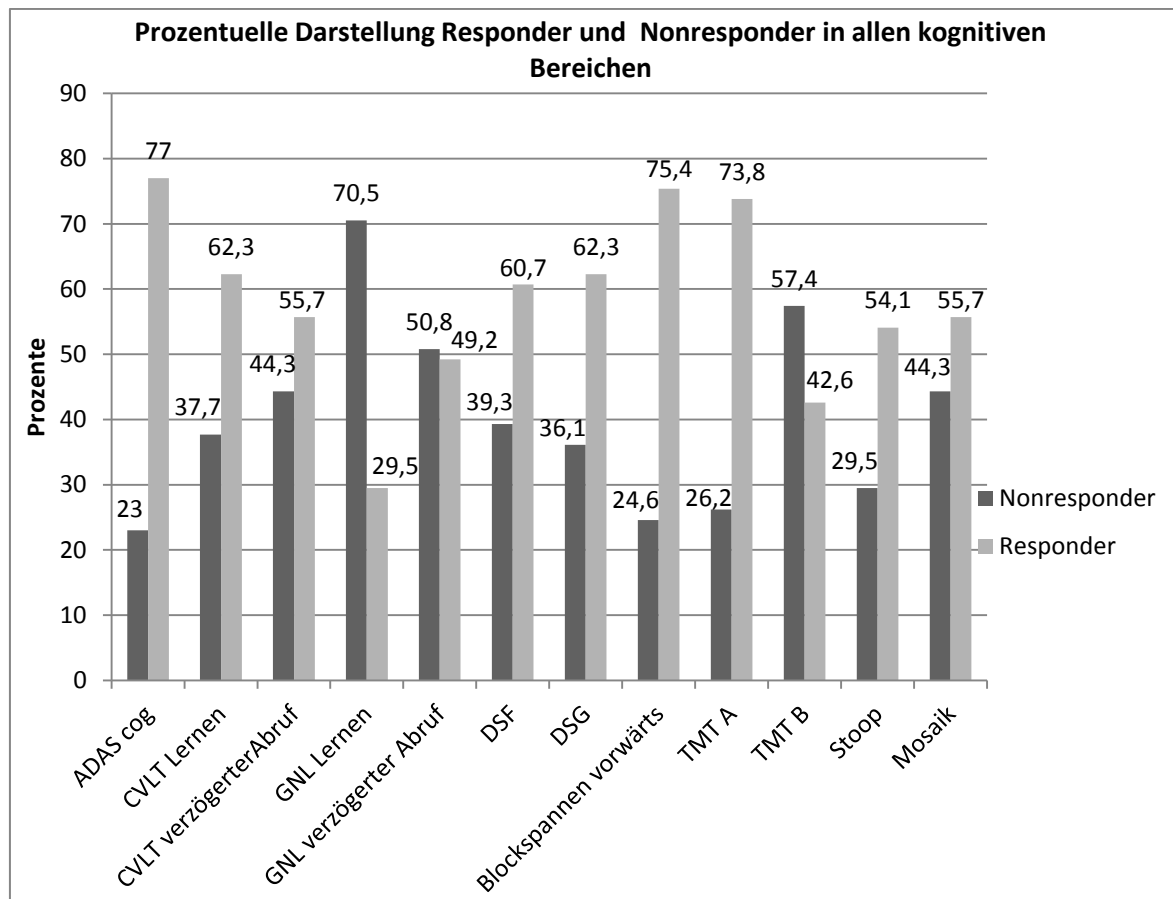


Abbildung 3: Prozentuale Darstellung Responder und Nonresponder in kognitiven Bereichen

Anmerkung ADAS - Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L- California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A- California Verbal Learning Test – verzögerter Abruf, GNL L-Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test- verzögerter Abruf, DSF- digit span forward - Zahlenspannen vorwärts, DSB – digit span-backward - Zahlenspannen rückwärts, Block – Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop - Farbe-Wort-Interferenztest, TMT A/B - Trail Making Test, Mosaik - Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest

Es muss angemerkt werden, dass Responder in ADAS cog ($M = 10,64$ von Responder, $M = 11,79$ von Nonresponder, $Z = -1,94$; $p = .053$) und TMT A ($M = 10,56$ von Responder, $M = 11,88$ von Nonresponder, $Z = -2,29$; $p = .02$) weniger Schuljahre hatten.

Die Responder in dem Testverfahren „GNL verzögerter Abruf“ häufiger Frauen als Männer waren (19 vs. 11, $p = .03$). Ansonsten wurden keinen signifikanten Unterschiede bei den Respondern hinsichtlich demografischer Variablen festgestellt (alle $p > .05$).

4.2 Zusammenhänge der Leistungsveränderungen

4.2.1 Korrelationen der Leistungsveränderungen zwischen kognitiven Domänen nach KI

Entsprechend der zweiten Fragestellung, ob es Zusammenhänge der Leistungsveränderungen in verschiedenen kognitiven und nicht kognitiven Domänen gibt, wurden nach der KI die Korrelationen der Leistungsveränderungen in verschiedenen kognitiven Domänen untersucht.

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, gab es bezüglich der Korrelation der Leistungsveränderungen zwischen unterschiedlichen kognitiven Domänen fast keine signifikanten Zusammenhänge. Die positiven Korrelationen zwischen den Variablen „CVLT Lernen“ und „CVLT verzögerter Abruf“ sowie zwischen „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“ wiesen lediglich eine zusammenhängende Leistungsveränderung innerhalb eines Tests auf.

Der einzige signifikante Zusammenhang bestand zwischen der Leistungsveränderung in den Testverfahren „Zahlenspannen vorwärts“ (DSF) und „ADAS cog“.

Tabelle 6: Kendall Tau b-Korrelation der Leistungsveränderungen in unterschiedlichen kognitiven Domänen

	ADAS	CVLT L	CVLT A	GNL L	GNL A	DSF	DSB	Block	Stroop	TMT A	TMT B
CVLT L	<i>b</i> -0,03										
	<i>p</i> 0,73										
	<i>n</i> 61										
CVLT A	<i>b</i> -0,07	0,23**									
	<i>p</i> 0,45	0,02									
	<i>n</i> 61	61									
GNL L	<i>b</i> -0,01	0,04	-0,02								
	<i>p</i> 0,94	0,67	0,85								
	<i>n</i> 61	61	61								
GNL A	<i>b</i> -0,15	0,12	0,04	0,39**							
	<i>p</i> 0,12	0,20	0,67	0,00							
	<i>n</i> 61	61	61	61							
DSF	<i>b</i> -0,19*	0,08	-0,1	-0,03	0,03						
	<i>p</i> 0,05	0,38	0,35	0,74	0,79						
	<i>n</i> 61	61	61	61	61						
DSB	<i>b</i> 0,04	-0,09	-0,1	0,13	-0,04	-0,14					
	<i>p</i> 0,66	0,36	0,48	0,19	0,68	0,18					
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61					
Block	<i>b</i> 0,10	0,12	0,02	0,06	-0,03	-0,04	0,00				
	<i>p</i> 0,32	0,24	0,87	0,58	0,78	0,71	0,99				
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61				
Stroop	<i>b</i> -0,10	-0,14	0,09	0,00	-0,18	-0,04	-0,01	0,00			
	<i>p</i> 0,34	0,16	0,40	0,97	0,08	0,69	0,89	0,97			
	<i>n</i> 51	51	51	51	51	51	51	51			
TMT A	<i>b</i> 0,16	0,22	0,12	-0,02	-0,04	-0,17	0,05	-0,03	0,05		
	<i>p</i> 0,07	0,80	0,22	0,79	0,65	0,07	0,63	0,78	0,64		
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61	61	53		
TMT B	<i>b</i> -0,19	0,03	-0,1	0,06	-0,22	0,23	0,05	0,03	0,21	0,26	
	<i>p</i> 0,13	0,82	0,31	0,64	0,08	0,07	0,70	0,79	0,10	0,83	
	<i>n</i> 35	35	35	35	35	35	35	35	31	35	
Mosaik	<i>b</i> 0,05	0,15	0,12	0,10	0,09	-0,16	0,16	0,00	0,14	-0,01	0,03
	<i>p</i> 0,58	0,11	0,21	0,29	0,36	0,09	0,09	0,89	0,16	0,94	0,83
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	35

Anmerkung * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$, n = Probandenanzahl, b = Korrelationskoeffizient,

ADAS = Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L = California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A = California Verbal Learning Test = verzögerter Abruf, GNL L-Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test = verzögerter Abruf, DSF- digit span forward = Zahlenspannen vorwärts, DSB = digit span backward - Zahlenspannen rückwärts,

Block = Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop = Farbe-Wort-Interferenztest,
TMT A/B = Trail Making Test, Mosaik = Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest

4.2.2 Korrelationen der kognitiven Leistungen bei Baseline und Follow-up

Sowohl bei der Baseline als auch beim Follow-up wurden Zusatzanalysen der Korrelationen der Leistungen durchgeführt. Zuerst wurden die Zusammenhänge der Ausgangsleistungen bei der Baseline-Testung berechnet. Wie aus der nachfolgenden Tabelle 7 ersichtlich ist, bestand eine Reihe von signifikanten Korrelationen der Variable „ADAS cog“ mit nahezu allen überprüften kognitiven Funktionen in der Gesamtgruppe außer mit dem Mosaiktest. Eine signifikante positive Korrelation der Leistungen wurde für die Testverfahren ADAS cog, TMT A/B und den Stroop-Test nachgewiesen. Diese Tests ergeben für bessere Leistungen niedrigere Werte. Neben dieser signifikanten positiven Korrelation bestand auch eine signifikante negative Korrelation der Variable „ADAS cog“ mit den Tests, deren hohe Werte besseren Leistungen entsprechen, das heißt mit „CLVT Lernen“, „CVLT verzögerter Abruf“, „GNL Lernen“, „GNL verzögerter Abruf“ und „DSB“. Des Weiteren ist eine positive Korrelation zwischen verbalen (CLVT) und non-verbalen (GNL) Lernleistungen ersichtlich. Auch die Variable „TMT B“ als ein Parameter für kognitive Flexibilität und selektive Aufmerksamkeit korrelierte positiv mit den verbalen Lernleistungen (CVLT). Dagegen waren die Variablen „TMT B“ und „Stroop“ nicht miteinander assoziiert, obwohl beide Testverfahren exekutive Funktionen messen. Ferner zeigt Tabelle 7, dass die Variable „Zahlenspannen vorwärts“ als Parameter für das verbales Kurzgedächtnis mit den Variablen „Stroop“ und „Mosaik“ korrelierten. Zusätzlich lässt sich erkennen, dass die Testverfahren mit zeitlichen Komponenten („TMT A/B“, „Mosaik“, „Stroop“) teilweise ebenfalls miteinander assoziiert waren.

Um einen genauen Eindruck über die Werte der Ausgangsleistungen zu erhalten, wurden diese Leistungen den Normwerten gegenübergestellt. Dementsprechend sind in Tabelle 8 die Testwerte der elf kognitiven Domänen bei der Baseline sowie die entsprechenden Normwerten dargestellt. Diese Darstellung ist wichtig, um mögliche Boden- bzw. Deckeneffekte zu erkennen. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, lagen die Probanden zwar in allen Bereichen bis auf die Variable „Stroop“ unter der Norm, was für eine LKS-Stichprobe spricht, dennoch betrug die SD nicht mehr als 1.

Tabelle 9 stellt die Leistungswerte beim Follow-up dar und lässt erkennen, dass die Korrelationen der Leistungen nach der KI weiterhin bestanden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in den unterschiedlichen kognitiven Domänen sowohl bei der Baseline als auch beim Follow-up mehrere signifikante Zusammenhänge festgestellt wurden.

Tabelle 7: Kendall-Tau-b-Korrelation der kognitiven Leistungsbereiche bei Baseline

	ADAS	CVLT L	CVLT A	GNL L	GNL A	DSF	DSB	Block	Stroop	TMT A	TMT B
CVLT L	<i>b</i> -0,42**										
	<i>p</i> 0,00										
	<i>n</i> 61										
CVLT A	<i>b</i> -0,46**	0,62**									
	<i>p</i> 0,00	0,00									
	<i>n</i> 61	61									
GNL L	<i>b</i> -0,35**	0,4**	0,37**								
	<i>p</i> 0,00	0,00	0,00								
	<i>n</i> 61	61	61								
GNL A	<i>b</i> -0,32**	0,29**	0,34**	0,61**							
	<i>p</i> 0,00	0,00	0,00	0,00							
	<i>n</i> 61	61	61	61							
DSF	<i>b</i> -0,17	0,5	0,01	0,01	0,19						
	<i>p</i> 0,07	0,61	0,93	0,32	0,06						
	<i>n</i> 61	61	61	61	61						
DSB	<i>b</i> -0,24*	0,15	0,1	0,15	0,81	0,45**					
	<i>p</i> 0,02	0,13	0,32	0,12	0,42	0,00					
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61					
Block	<i>b</i> -0,18	0,06	0,14	0,6	0,02	0,09	0,05				
	<i>p</i> 0,08	0,58	0,19	0,54	0,82	0,38	0,62				
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61				
Stroop	<i>b</i> 0,21*	-0,25**	-0,24*	-0,16	-0,24*	-0,22*	-0,02	-0,04			
	<i>p</i> 0,03	0,01	0,01	0,10	0,02	0,03	0,82	0,75			
	<i>n</i> 53	53	53	53	53	53	53	53			
TMT A	<i>b</i> 0,25**	-0,13	-0,09	-0,01	0,08	-0,15	-0,12	-0,20*	0,08		
	<i>p</i> 0,01	0,15	0,29	0,91	0,38	0,12	0,22	0,05	0,42		
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61	61	53		
TMT B	<i>b</i> 0,27**	-0,29**	-0,26*	-0,04	-0,06	0,05	-0,1	-0,4	0,14	0,39**	
	<i>p</i> 0,01	0,01	0,02	0,69	0,56	0,67	0,24	0,73	0,22	0,00	
	<i>n</i> 45	45	45	45	45	45	45	45	39	45	
Mosaik	<i>b</i> -0,13	0,19*	0,07	0,04	0,08	0,23*	0,19	0,05	-0,24**	-0,21*	-0,09
	<i>p</i> 0,15	0,04	0,46	0,69	0,42	0,02	0,06	0,61	0,01	0,02	0,42
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61	61	53	61	45

Anmerkung * $p \leq .05$ **, $p \leq .01$, n = Probandenanzahl, b = Korrelationskoeffizient, ADAS = Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L = California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A = California Verbal Learning Test = verzögerter Abruf, GNL L-Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test = verzögerter Abruf, DSF- digit span forward = Zahlenspannen vorwärts, DSB = digit span backward - Zahlenspannen rückwärts, Block = Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop = Farbe-Wort-Interferenztest,

TMT A/B = Trail Making Test, Mosaik = Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest

Tabelle 8: Darstellung der Testwerte bei Baseline im Vergleich zu Normwerten

Testverfahren	M (SD; Min-Max)	Normwerte bevölkerungsrepräsentativen Normstichprobe
ADAS cog	10,46 (2,33; 4-22)	Testwerte liegen 10 Items unter der Norm
CVLT Lernen	29,46 (11,41; 8-57)	Keine Normwerte für den Altersbereich
CVLT verzögerter Abruf	4,85 (4,23; 0-12)	Keine Normwerte für den Altersbereich
GNL Lernen	20,57 (7,46; 0-31)	Testwerte liegen 0,25 SD unter der Norm
GNL verzögerter Abruf	4,69 (2,43; 0-8)	Testwerte liegen 0,6 SD unter der Norm
DSF	7,21 (2,21; 2-14)	Testwerte liegen 0,3 SD unter der Norm
DSB	5,36 (1,49; 2-9)	Testwerte liegen 0,3 SD unter der Norm
Blockspannen vorwärts	4,13 (0,79; 3-6)	Testwerte liegen unter der Norm
Stroop	108,1 (37,16; 61-239)	Testwerte liegen 0,4 SD über der Norm
TMT A	62,39 (28,20; 27-180)	Testwerte liegen 0,9 SD unter der Norm
TMT B ¹	139,3 (59,75; 58-290)	Testwerte liegen 0,2 SD unter der Norm
Mosaiktest	27,8 (9,15; 12-53)	Testwerte liegen 0,3 SD unter der Norm
BDI II ²	7,54 (4,32; 0-17)	Testwerte liegen im Normbereich
SF-36 Psych ³	21,76 (3,72; 12-30)	Testwerte liegen 0,5 SD unter der Norm

Anmerkung M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; PR = Prozentrang relativ zur bevölkerungsrepräsentativen Normstichprobe,

¹ basiert auf 45 Probandenden

² basiert auf 50 Probanden

³ basiert auf 59 Probanden

ADAS = Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L = California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A = California Verbal Learning Test = verzögerter Abruf, GNL L-Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test = verzögerter Abruf, DSF- digit span forward = Zahlenspannen vorwärts, DSB = digit span backward - Zahlenspannen rückwärts, Block = Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop = Farbe-Wort-Interferenztest, TMT A/B = Trail Making Test, Mosaik = Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, BDI II = Beck Depression Inventory, SF-36 Psych = Subtest psychisches Befinden

Tabelle 9: Korrelation der kognitiven Leistungsbereiche bei Follow-up

	ADAS	CVLT L	CVLT A	GNL L	GNL A	DSF	DSB	Block	Stroop	TMT A	TMT B
CVLT L	<i>b</i> -0,46**										
	<i>p</i> 0,00										
	<i>n</i> 61										
CVLT A	<i>b</i> -0,43**	0,63**									
	<i>p</i> 0,00	0,00									
	<i>n</i> 61	61									
GNL L	<i>b</i> -0,41**	0,41**	0,45**								
	<i>p</i> 0,00	0,00	0,00								
	<i>n</i> 61	61	61								
GNL A	<i>b</i> -0,35**	0,35**	0,49**	0,6**							
	<i>p</i> 0,00	0,00	0,00	0,00							
	<i>n</i> 61	61	61	61							
DSF	<i>b</i> -0,25**	0,16**	0,07	0,15	0,11						
	<i>p</i> 0,01	0,01	0,47	0,12	0,28						
	<i>n</i> 61	61	61	61	61						
DSB	<i>b</i> -0,22**	0,16	0,09	0,12	0,09	0,19*					
	<i>p</i> 0,01	0,09	0,35	0,22	0,36	0,05					
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61					
Block	<i>b</i> -0,1**	0,21	0,15	0,2*	0,2	0,11**	0,39**				
	<i>p</i> 0,03	0,09	0,14	0,05	0,06	0,00	0,00				
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61				
Stroop	<i>b</i> 0,25**	-0,28**	0,29**	-0,14	-0,15	0,05	0,05	0,05			
	<i>p</i> 0,01	0,00	0,00	0,14	0,13	0,59	0,59	0,67			
	<i>n</i> 53	53	53	53	53	53	53	53			
TMT A	<i>b</i> 0,32**	-0,26**	0,25**	-0,22**	-0,12	0,18	0,14	0,16	0,2**		
	<i>p</i> 0,00	0,00	0,01	0,01	0,18	0,06	0,15	0,11	0,03		
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61	61	53		
TMT B	<i>b</i> 0,28**	0,16**	0,32**	-0,28**	-0,29**	0,13	0,22*	0,2	0,1	0,45**	
	<i>p</i> 0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,26	0,05	0,09	0,22	0,00	
	<i>n</i> 45	45	45	45	45	45	45	45	39	45	
Mosaik	<i>b</i> -0,15	0,19	0,09	0,09	0,03	0,13	0,27**	0,18	-0,2**	-0,27**	-0,21*
	<i>p</i> 0,09	0,03	0,30	0,33	0,73	0,18	0,01	0,07	0,00	0,00	0,05
	<i>n</i> 61	61	61	61	61	61	61	61	53	61	45

Anmerkung * $p \leq .05$ **, $p \leq .01$, n = Probandenanzahl, b = Korrelationskoeffizient, ADAS = Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L = California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A = California Verbal Learning Test = verzögerter Abruf, GNL L- Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test = verzögerter Abruf, DSF- digit span forward = Zahlenspannen vorwärts, DSB = digit span backward - Zahlenspannen rückwärts, Block = Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop = Farbe-Wort-

4.3 Wirkungsbreite der KI

4.3.1 Prozentuale Anteile der Probanden pro Anzahl der Effekte in den kognitiven Domänen

Diese Analyse wurde zur Beantwortung der dritten Fragestellung hinsichtlich der Wirkungsbreite der KI (Anzahl der Effekte) auf verschiedene kognitive Domänen und nicht kognitive Bereiche durchgeführt. Die Wirkungsbreite wurde zum einen durch die Berechnung des Mittelwertes der Effektzahlen pro Proband analysiert. Der Mittelwert lag bei 6,98 (SD = 1,84, Range 2-11) Effekte pro Proband. Der prozentuale Anteil der Effekte pro Teilnehmer ist in Abbildung 4 dargestellt. Dort ist ersichtlich, dass 47,6 % der Probanden in 6 bis 7 von 12 kognitiven Tests einen positiven Effekt erreicht haben. Es gab keinen Probanden, der in allen Testverfahren ein Nonresponder war. Es gab allerdings auch keinen Probanden, bei dem in allen 12 Testverfahren einen Effektausweis. Laut den kumulierten Prozentzahlen wiesen 44 % der Probanden in 2 bis 6 Testverfahren einen Effekt auf, bei den restlichen 56 % erfolgte dies in 7 bis 11 der neuropsychologischen Untersuchungen. Die Mehrzahl der Probanden erzielte in sieben von zwölf Variablen einen Effekt.

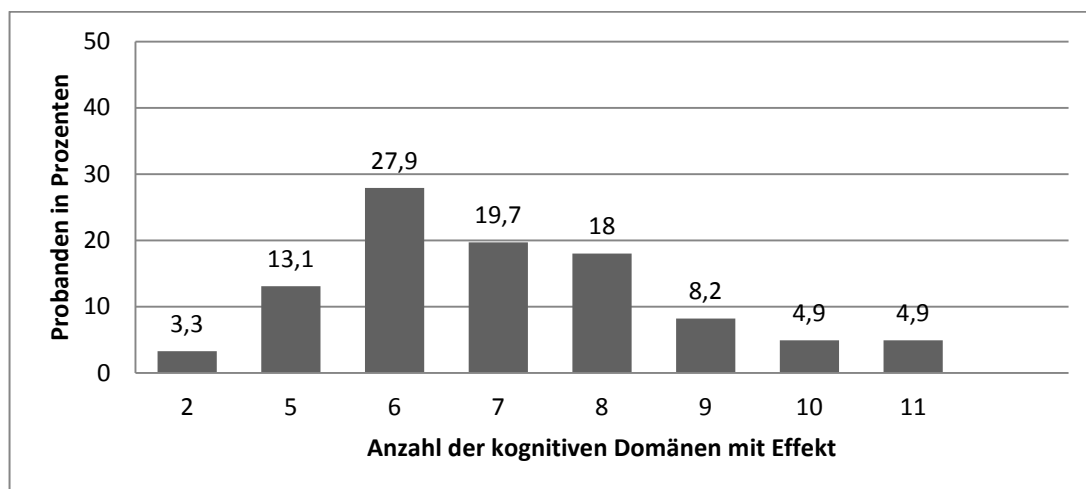


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Probanden ($n = 61$) pro Anzahl der Effekte

4.3.2 Die Korrelationen der Anzahl der Effekte mit den Baseline-Werten und mit den Differenzwerten nach der KI

Bei der Betrachtung der dritten Fragestellung zur Wirkungsbreite der KI wurden zudem die Korrelationen der Anzahl der Effekte mit den demografischen Variablen, mit den Ausgangswerten bei der Baseline und mit den Differenzwerten nach der KI berechnet.

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Effekte und Alter, Geschlecht oder Schuljahren festgestellt ($p > .05$).

Es wurde eine Reihe von signifikanten Korrelationen zwischen den besseren Ausgangsleistungen bei den Variablen „ADAS cog“ ($p = .009$), „CVLT Lernen“ ($p = .018$), „CVLT verzögerter Abruf“ ($p = .004$), „GNL Lernen“ ($p = .035$), „Blockspannen“ ($p = .030$) und der Anzahl der Effekte ermittelt. Zudem bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem höheren Testwert bei der „SF - 36 Psych“-Variable und der Anzahl der Effekte ($p = .04$). Für die andere nicht kognitive Variable „BDI II“ wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt.

Es wurde eine Reihe von signifikanten Korrelationen zwischen den höheren Differenzwerten bei den Variablen „CVLT Lernen“ ($p = .01$), „CVLT verzögerter Abruf“ ($p = .01$), „GNL Lernen“ ($p = .01$), „GNL verzögerter Abruf“ ($p = .01$), „Stroop“ ($p = .04$) sowie „TMT B“ ($p = .05$) und der Anzahl der Effekte festgestellt. Zudem bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem höheren Testwert bei der „BDI II“-Variable und der Anzahl der Effekte ($p = .05$). Für die andere nicht kognitive Variable „SF - 36 Psych“ wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt ($p > .05$).

An dieser Stelle ist kritisch anzumerken, dass es sich nicht nur bei „CVLT Lernen“ und „CVLT verzögerter Abruf“ um zwei Subtests des gleichen Tests handelt, sondern auch bei „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“. Deshalb wurde auch bei diesen Korrelationen eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die Korrelationen blieben signifikant (für „CVLT Lernen“ war $p = .014$, für „CVLT verzögerter Abruf“ war $p = .012$; für „GNL Lernen“ war $p = .024$, für „GNL verzögerter Abruf“ war $p = .001$).

Die Korrelationen der Ausgangswerte und der Differenzwerte mit der Anzahl der Effekte sind in nachfolgender Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Kendall-Tau-b-Korrelation der Anzahl der Effekte mit Baseline-Werten und Differenzwerten der kognitiven Domänen und nicht kognitiven Variablen „BDI“ und „SF-36 Psych“

Variablen		Korrelation Baseline	mit	Variablen		Korrelation Differenzwerten
ADAS cog	<i>b</i>	-0,26**		ADAS cog	<i>b</i>	-0,11
	<i>p</i>	0,01			<i>p</i>	0,24
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
CVLT Lernen	<i>b</i>	0,23*		CVLT Lernen	<i>b</i>	0,26**
	<i>p</i>	0,02			<i>p</i>	0,01
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
CVLT verzögerter Abruf	<i>b</i>	0,28*		CVLT verzögerter Abruf	<i>b</i>	0,28**
	<i>p</i>	0,02			<i>p</i>	0,01
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
GNL Lernen	<i>b</i>	0,20*		GNL Lernen	<i>b</i>	0,24**
	<i>p</i>	0,04			<i>p</i>	0,01
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
GNL verzögerter Abruf	<i>b</i>	0,09		GNL verzögerter Abruf	<i>b</i>	0,41**
	<i>p</i>	0,32			<i>p</i>	0,01
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
DSF	<i>b</i>	0,17		DSF	<i>b</i>	0,09
	<i>p</i>	0,09			<i>p</i>	0,39
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
DSB	<i>b</i>	0,19		DSB	<i>b</i>	0,11
	<i>p</i>	0,06			<i>p</i>	0,29
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
Blockspanne vorwärts	<i>b</i>	0,23*		Blockspanne vorwärts	<i>b</i>	0,09
	<i>p</i>	0,03			<i>p</i>	0,38
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
Stroop	<i>b</i>	-0,14		Stroop	<i>b</i>	-0,21*
	<i>p</i>	0,17			<i>p</i>	0,04
	<i>n</i>	53			<i>n</i>	51
TMT A	<i>b</i>	-0,16		TMT A	<i>b</i>	-0,16
	<i>p</i>	0,84			<i>p</i>	0,1
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
TMT B	<i>b</i>	-0,09		TMT B	<i>b</i>	-0,25*
	<i>p</i>	0,41			<i>p</i>	0,05
	<i>n</i>	45			<i>n</i>	35
Mosaik	<i>b</i>	0,06		Mosaik	<i>b</i>	0,18
	<i>p</i>	0,5			<i>p</i>	0,06
	<i>n</i>	61			<i>n</i>	61
BDI II	<i>b</i>	0,01		BDI II	<i>b</i>	-0,21*
	<i>p</i>	0,89			<i>p</i>	0,05
	<i>n</i>	51			<i>n</i>	51
SF-36 Psych	<i>b</i>	0,19*		SF-36 Psych	<i>b</i>	0,04
	<i>p</i>	0,04			<i>p</i>	0,07
	<i>n</i>	59			<i>n</i>	59

Anmerkung * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$, n = Probandenanzahl, b = Korrelationskoeffizient,

ADAS = Alzheimer's disease Assessment Scale, CVLT L = California Verbal Learning Test - Lernen, CVLT A = California Verbal Learning Test = verzögerter Abruf, GNL L-Gesicht-Namen-Test-Lernen, GNL A-Gesicht-Namen-Test = verzögerter Abruf, DSF- digit span forward = Zahlenspannen vorwärts, DSB = digit span backward - Zahlenspannen rückwärts,

Block = Blockspanne vorwärts - Corsi Block Tapping, Stroop = Farbe-Wort-Interferenztest, TMT A/B = Trail Making Test, Mosaik = Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, BDI II = Beck Depression Inventory, SF-36 Psych = Subtest psychisches Befinden

Wie aus der Tabelle 10 ersichtlich, korreliert die Breite der Effekte des Gedächtnistrainings mit dem besseren kognitiven Status, mit höheren Leistungen des verbalen und non-verbalen episodischen Gedächtnisses und besserem Arbeitsgedächtnis bei der Baseline Untersuchung. Auch das bessere psychische Befinden vor der KI beeinflusst signifikant die Effekte.

Die signifikante Verbesserungen des verbalen und non-verbalen episodischen Gedächtnisses, der selektiven Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, sowie der kognitiven Flexibilität nach der KI korrelieren mit der höheren Anzahl der Effekte. Auch die besseren Werte für die Depressivität nach KI beeinflussen signifikant die Anzahl der Effekte.

5 Diskussion

5.1 Erste Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die multimodulare KI zu Leistungsveränderungen in den kognitiven Domänen und den nicht kognitiven Bereichen von aLKS-Patienten führt.

Eingangs wurde die Hypothese aufgestellt, dass die KI erfolgreich im Sinne einer stabilen oder verbesserten Testleistung nach einem Training in unterschiedlichen kognitiven Domänen und nicht kognitiven Bereichen ist. Die Untersuchung des Erfolgs der kognitiven Intervention im oben genannten Sinne führte zu nachfolgenden Ergebnissen:

Die statistische Prüfung der Differenzwerte der Testergebnisse (Follow-up-Untersuchung versus Baseline-Untersuchung) erbrachte bei den Variablen „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“ eine signifikante Verschlechterung der Testleistungen. Eine signifikante Verbesserung wurde bei der „TMT A“-Variable festgestellt. Die Leistungen der anderen neun kognitiven und zwei nicht kognitiven Variablen blieben stabil. Die Stabilität der kognitiven Leistungen kann als positiver Effekt der KI bei der LKS interpretiert werden, da beim natürlichen Verlauf der LKS die vorhandenen Defizite nicht nur im Bereich des episodischen Gedächtnisses, sondern auch im Bereich der exekutiven Funktionen sowie bei der Wahrnehmungsgeschwindigkeit, den verbalen und visuell-räumlichen Fähigkeiten und bei der Aufmerksamkeit fortschreiten (Bäckman et al. 2005, Storandt et al. 2006, Twamley et al. 2006, Johnson et al. 2012).

Die Stabilität der kognitiven Leistungen wurde durch die Analyse der Responder unterstützt. Es konnte nachgewiesen werden, dass es in neun von zwölf kognitiven Bereichen mehr Responder als Nonresponder gab. Bezüglich der Anzahl der Responder konnte die höchste Responderzahl bei den Variablen „ADAS cog“, „Blockspannen“ und „TMT A“ nachgewiesen werden, wobei die niedrigste Responderzahl bei der „GNL Lernen“-Variable festgestellt wurde.

Eine Sonderstellung nimmt der „Gesichter-Namen-Lerntest“ ein. Die Gesamtergebnisse des Gesichter-Namen-Lerntests erbrachten sowohl in Bezug auf die Leistungsveränderung als auch auf die Responderzahl eine Leistungsminderung des non-verbalen episodischen Gedächtnisses. Die signifikante Verschlechterung der Variablen „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“ bedeutet eine Verschlechterung des nonverbalen episodischen Lernens und des Assoziativgedächtnisses trotz der Intervention. Die Gründe für dieses Ergebnis sind vermutlich vielschichtig. So ist das episodische Gedächtnis schon im präklinischen Stadium der AD vom Leistungsabbau betroffen (Bäckman et al. 2004, Ringman 2005, Sarazin & Dubois 2005, Bäckman & Small 2007, Dubois et al. 2007,

Small & Bäckman 2007, Irish et al. 2011). Besonders der verzögerte Abruf scheint ein sensibler Parameter für die Frühdiagnostik der LKS zu sein. Irish und Kollegen (2011) fanden heraus, dass die herabgesetzten Testergebnisse des verzögerten Abrufs, Assoziativspeichers und räumlichen Gedächtnisses als Prädiktoren einer möglichen Progression der LKS zu AD angesehen werden können. Da es beim GNL um einen Test des non verbalen Assoziativspeichers handelt, der besonders anfällig für den degenerativen Abbau ist, könnte vermuten werden, dass der Abbauprozess dieser Domäne schneller fortschreitet, als die Trainingsmaßnahmen greifen können. Die pathologischen neuroanatomischen Veränderungen im Hippocampus und im entorhinalen Cortex, die bereits bei LKS-Patienten nachweisbar sind, beeinflussen die assoziative Kodierung von Informationen (Brewer & Moghekar 2002, Pennanen et al. 2004, Dickerson & Sperling 2008)). Somit führen diese Veränderungen zu frühen Defiziten des Assoziativgedächtnisses, die der GNL nachweist (Murphy et al. 2008, Atienza et al. 2011). Obwohl die Testwerte des GNLs bei der Baseline im Durchschnittsbereich lagen (siehe Tabelle 8), wurde die Progredienz dieser Beeinträchtigung durch die Durchführung der KI nicht beeinflusst. Ausgehend von dem Wissen über die starke Vernetzung des verbalen und non-verbalen Assoziativspeichers könnte eine gleichzeitige Verschlechterung der Leistungen beim CVLT erwartet werden. Die Leistungen des verbalen episodischen Gedächtnisses blieben aber stabil.

Dafür können zwei Ursachen genannt werden. Einerseits könnten diese Ergebnisse durch den Unterschied der Gütekriterien der angewendeten Testverfahren erklärt werden. Möglicherweise sind die angewendeten Testverfahren nicht sensibel genug, um jeglichen Unterschied zu erfassen. Die Testungen des verbalen und des nonverbalen episodischen Gedächtnisses erfolgten durch CNLT und GNL, die sich hinsichtlich ihrer Gütekriterien unterscheiden. Andererseits liegt die Vermutung nahe, dass diese Unterschiede in der Leistungsveränderung von zwei sehr eng zusammenhängenden Domänen auf der unterschiedlich starken Effektivität der Trainingseinheiten zur Anregung des verbalen und des nonverbalen episodischen assoziativen Gedächtnisses beruhen. Der inhaltliche Aufbau der KI enthält eine Reihe von Übungen zur Förderung des verbalen episodischen Gedächtnisses. Übungen für das non-verbale episodische Gedächtnis werden dagegen kaum aufgeführt. Die Intervention sollte aus diesem Grund derart modifiziert werden, dass das nonverbale Gedächtnis stärker im Fokus steht. Es ist nicht auszuschließen, dass ein größeres Spektrum von Übungen und anderen Methoden für das non-verbale Gedächtnis zu einer Stabilisierung dieser kognitiven Domäne führen könnten. Diese Annahme wird durch positive Ergebnisse einiger Studien in Bezug auf eine Verbesserung der GNL-Testwerte nach Interventionen gestützt (Winter & Hunkin 1999, Clare et al. 2000, 2002). Die in diesen Studien angewendete Methodik basiert auf der Fehlervermei-

dung und auf dem implizierten Gedächtnis. Dabei stand der episodische assoziative Speicher im Fokus der Intervention.

Die Studie von Belleville et al. (2006), die die Wirkung eines multifaktoriellen Interventionsprogramms auf die Kognition von LKS-Patienten untersuchte, stellte einen signifikanten positiven Trainingseffekt bei den Variablen „GNL Lernen“ und „CVLT verzögerter Abruf“ fest. Dabei ist zu erwähnen, dass ein von Belleville und Kollegen eingesetztes Programm entwickelt wurde, um vor allem das episodische Gedächtnis von LKS-Patienten gezielt zu fördern. Diese Intervention enthielt auch Trainingseinheiten zur Förderung der exekutiven Kontrolle, der kognitiven Geschwindigkeit und der visuellen Darstellung. Die Ergebnisunterschiede der Studie von Belleville und der vorliegenden Studie, können einerseits durch die verschiedenen Größen der Stichproben entstanden sein (21 Probanden bei Belleville et al. vs. 61 hier) und/oder deren Trainingsdauer (neun Wochen vs. sechs Monate). Andererseits fördern die Aufgaben des Interventionsprogramms von Belleville möglicherweise den Bereich des non-verbalen Gedächtnisses intensiver als die hier verwendete Intervention (Buschert et al. 2010).

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse lassen sich mit den Ergebnissen der Studie von Buschert et al. (2011b) vergleichen. Diese Studie setzte das gleiche Interventionstraining als therapeutisches Instrument ein. Die Messung des kognitiven Gesamtstatus erfolgte gleichermaßen mittels ADAS cog und MMSE.

Buschert und Kollegen konnten in ihrer Arbeit eine signifikante Verbesserung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit der LKS-Patienten mittels ADAS cog nachweisen. Auch die Werte der MMSE zeigten eine Tendenz zur Besserung. Die Werte der Kontrollgruppe verschlechterten sich dagegen in der ADAS cog signifikant.

Eine hohe Responderzahl bei der ADAS cog in der vorliegenden Studie spricht für eine Stabilisierung der gesamten kognitiven Leistung der Teilnehmer, auch wenn unser Ergebnis nicht signifikant war. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe mitgeführt.

Geht es weiterhin um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Bezug auf das kognitive Gesamtniveau, gemessen mittels der „ADAS cog“-Variable – wobei hier keine signifikante Verbesserung festgestellt wurde, es zeigte sich lediglich eine Stabilisierung – sind diese Ergebnisse in etwa mit den Erkenntnissen von Rapp et al. (2002), Cipriani et al. (2006) und Talassi et al. (2007) vergleichbar. Rapp und Kollegen führten ein kognitives Training durch, welches sowohl Wissensvermittlung über Gedächtnisbeeinträchtigungen, Entspannungstraining, Training von Gedächtnisfunktionen als auch Verhaltenstraining beinhaltete. Dabei wurde keine Verbesserung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus (gemessen mittels CERAD und MMSE) festgestellt. Die Ergebnisse zeigten lediglich einen Trend zur Verbesserung spezifischer Gedächtnisleistungen (unmittelbarer und ver-

zögerter Abruf Wortliste). Weiterhin wurde eine Verbesserung der subjektiven Einschätzung des Gedächtnisses erzielt (Rapp et al. 2002). Die behandelte Gruppe war allerdings mit 9 Probanden klein, was die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse limitiert.

Die Studie von Cipriane und Kollegen untersuchte die Wirkung des individualisierten, computergestützten neuropsychologischen Trainings auf die Kognition der LKS und AD Patienten (Cipriane et al. 2006). Dabei wurden keine Verbesserungen beim affektiven und funktionellen Status der LKS-Patienten nachgewiesen. Nur einzelne kognitive Bereiche wie das Arbeitsgedächtnis und das psychomotorische Lernen verbesserten sich bei LKS-Patienten unter dieser Intervention. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist durch eine kleine ($n=10$) Anzahl der Probanden eingeschränkt.

Auch Tallassi und Kollegen (2007) wiesen in ihrer Studie zur Auswirkung des computergestützten kognitiven Trainings lediglich positive Effekte auf Visuokonstruktion und Verringerung depressiver Symptomatik nach. Die kognitive Gesamtleistung zeigte jedoch keine signifikante Verbesserung.

Signifikante Leistungsverbesserung im kognitiven Gesamtstatus zeigten die Studien von Spector und Kollegen (2003), Olazarán und Kollegen (2004) sowie Onder und Kollegen (2005). Eine mögliche Erklärung für die obengenannten Ergebnisse der Studien von Olazarán und Kollegen und von Onder und Kollegen liegt in der Tatsache begründet, dass die Teilnehmer vor der Intervention medikamentös mit Acetylcholinesterasehemmer behandelt wurden (Olazarán et al. 2004, Onder et al. 2005). Auch der Dauer von einem Jahr und die höhere Anzahl der Trainingsstunden pro Woche bei der Olazarán-Studie (7 Stunden vs. 2 Stunden hier) könnte eine positive Wirkung auf kognitive Gesamtleistung erklären.

Spector und Kollegen (2003) berichten in ihrer Studie ebenfalls über eine signifikante Verbesserung der Gesamtkognition der Teilnehmer nach der KI. Diese Ergebnisse sind nur eingeschränkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zu vergleichen. Da es dabei um eine kürzere KI (7 Wochen vs. 24 Wochen bei KIS) handelte und die Probanden keine LKS-Patienten, sondern AD-Patienten waren. Was die Veränderung der kognitiven Einzelleistungen nach der KI betrifft, lassen sich in der Literatur verschiedene Angaben finden. Die Ergebnisse der Studien gehen von signifikanten Verbesserungen in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, verbales Gedächtnis, komplexe exekutive Funktionen bis zu keinen objektiv messbaren Veränderungen in diesen Bereichen weit auseinander (Kurz et al. 2011).

In der vorliegenden Untersuchung ergab die Differenzwertanalyse der zwölf kognitiven Variablen eine signifikante Leistungsverbesserung bei der „TMT A“-Variable mit großer SD. Dieses Ergebnis zeigt eine deutliche Leistungsverbesserung im Bereich der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die hohe SD deutet jedoch auf eine große Leis-

tungsschwankung innerhalb dieser Variable hin, was die Heterogenität unserer Stichprobe unterstreicht. Diese signifikante Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Reaktionsbereitschaft nach dem Training kann auch eine positive Auswirkung auf die Effizienz der Informationsverarbeitung haben (Salthouse 1996, Christensen et al. 1994, Park et al. 2002, Gunstad et al. 2006, Rush et al. 2006). Die LKS-Patienten profitieren stark von der Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. In der Literatur wird die Beeinträchtigung dieser Domäne neben dem Abbau des episodischen Gedächtnisses als Prädiktor für die klinische Progression der LKS zu AD beschrieben (Fleisher et al. 2007, Rami et al. 2007, Molinuevo et al. 2010).

Im Gegensatz zu der Studie von Buschert et al. (2011b) konnte in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Verbesserung bezüglich der „TMT B“-Variable festgestellt werden. Die Leistungen in der vorliegenden Studie blieben in diesem Testverfahren konstant. Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die Berechnung dieser Variable hier nur auf 35 Probanden basierte, was aber immer noch höher war, als bei der Buschert-Studie (24 vs. 35 bei KIS). Buschert et al. (2011b) stellte zwar signifikante Veränderungen bei den Variablen „ADAS cog“ und „TMT B“ fest, was eine Verbesserung des kognitiven Gesamtstatus, der kognitiven Flexibilität sowie der geteilten Aufmerksamkeit bedeutete. Dieses Ergebnis brachte aber keinen anhaltenden Effekt, was die Langzeitstudie von Buschert und Kollegen im Jahr 2012 zeigte. Die Begründung dazu liegt sowohl in der starken Progredienz der LKS, als auch in der Komplexität der „TMT B“-Testung.

Die Ergebnisse der „TMT B“-Testung können durch verschiedene kognitive Defizite schlecht ausfallen. Dabei spielen sowohl die motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit als auch die Arbeitsgedächtniskapazität und exekutive Funktionen eine Rolle. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob der „TMT B“ Test aufgrund seiner Komplexität das geeignete Testverfahren für die Patienten mit LKS darstellt. Die Überlegung wird von der Tatsache unterstützt, dass hier nur 35 Probanden von 61 überhaupt in der Lage waren, diesen Test durchzuführen.

Insgesamt müssen die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des explorativen Charakters vorsichtig interpretiert werden. Die durchgeführte Untersuchung zeigte zwar eine Leistungsstabilisierung bei den Probanden nach der KI. Dabei konnte aber keine signifikante Verbesserung weder bei dem gesamten kognitiven Status noch bei den einzelnen neun kognitiven Bereichen, mit der Ausnahme von Verarbeitungsgeschwindigkeit, nachgewiesen werden. Auch die nicht kognitiven Funktionen verbesserten sich nicht unter KI. Die Metaanalyse von Gates und Kollegen (2013) zeigt entsprechende Ergebnisse. Laut dieser umfangreichen Analyse ist die Wirksamkeit der KI bei den LKS-Patienten fraglich, da kaum signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen durch diese Maßnahme erzielt wurden.

Dennoch spricht die Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeiten – mit Ausnahme des non-verbalen Gedächtnis- der Teilnehmer für eine positive Auswirkung der KI auf oft rasche Progredienz der LKS (Johnson et al. 2012).

5.2 Zweite Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden weiterhin mögliche Zusammenhänge der Leistungsveränderungen zwischen verschiedenen kognitiven und nicht kognitiven Domänen untersucht.

Eingangs wurde davon ausgegangen, dass die Trainingseffekte in den unterschiedlichen kognitiven Leistungsbereichen miteinander assoziiert sind, da es sich um eine multimodale Intervention handelt.

Die Untersuchung der zweiten Fragestellung zeigte signifikante Zusammenhänge der Variable „ADAS cog“ bei der Baseline mit nahezu allen überprüften kognitiven Funktionen in der Gesamtgruppe außer mit dem Mosaiktest. Es konnte bestätigt werden, dass es sich bei der ADAS cog um eine Testbatterie handelt, die das globale kognitive Niveau gut reflektiert und daher zugleich ein Zusammenspiel mehrerer kognitiver Domänen erkennen lässt. Betrachtet man die Baseline, deutet vieles auf ein starkes Zusammenspiel der kognitiven Leistungen hin (Salthouse 1996, Schloffer et al. 2010).

Eine weitere Erkenntnis war, dass das verbale Testverfahren „CLVT“ mit den non-verbalen Testverfahren „GNL“ und „TMT B“ sowie das Testverfahren „Zahlenspannen vorwärts“ mit dem Testverfahren „Stroop“ und dem Mosaiktest positiv korrelieren. Zudem sind Ergebnisse von Testverfahren mit zeitlichen Komponenten (TMT A/B, Mosaiktest, Stroop-Test) teilweise miteinander assoziiert. Die positiven Korrelationen zwischen dem verbalen und dem non-verbalen Gedächtnis sowie mit dem verbalen Kurzzeitgedächtnis waren zu erwarten. Der Grund hierfür ist, dass diese Gedächtnisbereiche bei Patienten mit amnestischer LKS und AD oft gleichförmig beeinträchtigt sind. Als Zeichen für die Heterogenität der exekutiven Funktionen ist die offenbar fehlende Korrelation zwischen den Variablen „TMT B“ und „Stroop“ anzusehen. Generell scheint es hier erforderlich zu sein, verschiedene Testverfahren zur exekutiven Leistungsbeurteilung einzusetzen, um ein vielseitiges neuropsychologische Profil erstellen zu können (Traykov et al. 2007).

Nach der KI wurden jedoch kaum signifikante Zusammenhänge der Leistungsveränderungen in den getesteten kognitiven und nicht kognitiven Bereichen festgestellt. Die positiven Korrelationen zwischen den Variablen „CVLT Lernen“ und „CVLT verzögerter Abruf“ sowie „GNL Lernen“ und „GNL verzögerter Abruf“ wiesen lediglich eine Leistungsveränderung innerhalb eines Tests auf. Der einzige leicht signifikante Zusammenhang bestand zwischen der Leistungsveränderung im verbalen Kurzzeitgedächtnis, getestet mit dem Testverfahren „Zahlenspannen vorwärts“ (DSF), und der Leistungsveränderung in der ADAS cog. Diese Ergebnisse sprechen gegen die zweite Hypothese, die eine Zusammenhänge Leistungsveränderung als Zeichen der Trainingseffekte vermutete. Die Leistungsbereiche, die bei dem kognitiven Anfangsstatus der Probanden miteinander assozii-

iert waren, haben sich den Ergebnissen zufolge unabhängig voneinander verändert. Es ist anzunehmen, dass Leistungsveränderung in den einzelnen Domänen individuell verschieden sind. Die Ergebnisse zeigen, dass besonders die altersbezogene Varianz in der Lernleistung durch individuell verschieden ausgeprägte Faktoren wie Inhibitionsfähigkeit, Gedächtnisspanne sowie Ausmaß der selbstständigen Strukturierung bedingt ist (Kliegel et al. 2003). Dies könnte bedeuten, dass das Ansprechen der Probanden auf die Übungen sehr unterschiedlich ausfällt. Dieses Ansprechen ist sehr von individuellen kognitiven Faktoren abhängig. Die Wirkung der individuellen Unterschiede auf die Ergebnisse der KI ist weitgehend unerforscht (Morrison & Chein 2011).

Der fehlende Zusammenhang der Leistungsveränderungen könnte auch durch eine beeinträchtigte Vernetzung der kognitiven Domänen bedingt sein.

Unzweifelhaft postulieren mehrere Theorien, dass die Veränderungen in der Koordination der zusammenhängenden funktionellen Systeme zu kognitiven Defiziten beim normalen Altern führen. Diese Veränderungen entstehen möglicherweise aufgrund des Verlustes der weißen Substanz und einer Demyelinisierung (Pfefferbaum et al. 2000, O'Sullivan et al. 2001, Salat et al. 2005). Basierend auf der strukturellen Beobachtung einer altersbedingten Degeneration der weißen Substanz, stellten O'Sullivan et al. (2001) die "Trennungshypothese" auf: Der Rückgang der Kognition im Alter ergibt sich aus Veränderungen der funktionellen Integration zwischen den Systemen von Hirnarealen neben der Fehlfunktion bestimmter Bereiche der grauen Substanz.

Die „Small-World“ Hypothese beschäftigt sich mit dem Gleichgewicht zwischen den strukturellen, effektiven und funktionellen Netzwerken. Diese Netzwerke unterscheiden sich in Stärke der globalen Effizienz. Struktur- und effektiv Netzwerke sind ähnlich organisiert (Honey et al. 2007) und besitzen einen hohen Wirkungsgrad. Im Vergleich dazu sind funktionale Netzwerke schwächer miteinander vernetzt und zeigen somit eine niedrigere globale Effizienz (Rubinov & Sporns, 2010).

Die Koexistenz der Funktionstrennung und funktionalen Integration garantiert die effektive Integration von mehreren getrennten Informationsquellen (Tononi et al 1994, Sporns & Zwi 2004, Sporns et al. 2004). Die Veränderungen im pathologisch alternden Gehirn gehen mit massiven strukturellen und funktionellen Veränderungen einher (Van Der Flier et al. 2002, Kolassa et al. 2010). Die Beeinträchtigung der topologischen Netzwerke stört das Gleichgewicht zwischen lokaler und globaler Verarbeitung. Die lokale Verarbeitung zeigt erhöhte Effizienz, die aber von der verringerten globalen Effizienz begleitet wird. Daraus resultiert die Dysfunktion der Funktionsintegration und Funktionstrennung im Gehirn der betroffenen Patienten (Xiaohu Zhao et al. 2012).

Die Ergebnisse der Studie von Seo und Kollegen (2013) deuten darauf hin, dass die funktionelle Integration aufgrund der degenerativen Prozesse schrittweise sinkt. Der

Rückgang der Integrität des Gehirns wirkt sich sowohl auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten als auch auf das Zusammenspiel der kognitiven Fähigkeiten negativ aus (Andrews-Hanna et al. 2007). Die Beeinträchtigung mehrerer kognitiver Domänen bei LKS entsteht sowohl durch den Abbau der funktionellen Beziehungen zwischen den einzelnen Gehirnregionen als auch durch die neuroanatomische Degeneration der posterioren cingulären Cortex (PCC) sowie der frontalen und temporalen Regionen an sich (Morrison & Chein 2011,). Der PCC wird zusammen mit dem Precuneus und dem medialen präfrontalen Cortex (MPFC) als Teil eines Default Mode Network definiert. Somit stellen diese Strukturen eine Hirnregion dar, in der kontinuierlich Informationen aus der Außenwelt und innere individuelle Sensationen gesammelt werden (Raichle et al. 2001). Zudem ist der PCC an episodischen Gedächtnisaufgaben beteiligt (Maguire & Mummery 1999, Maddock et al. 2001, Fujii et al. 2002, Cabeza et al. 2002). Das Hervorholen von Informationen aus dem persönlichen autobiographischen Hintergrund aktiviert den PCC (Fink et al. 1996). Darüber hinaus ist der PCC mit Schlüsselregionen des Gedächtnisses wie dem entorhinalen Cortex und dem parahippocampalen Gyrus vernetzt (Suzuki & Amaral 1994, Morris et al. 1999). Greicius & Menon (2004) konnten außerdem eine Koaktivierung des Hippocampus bei einer passiven sensorischen Aufgabe nachweisen. Die Studien haben gezeigt, dass der PCC eine der ersten Hirnregionen ist, deren metabolische Aktivität bei AD-Patienten abnimmt (Minoshima et al. 1997, Johnson et al. 1998). Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Konsequenzen des Abbaus der topologischen und funktionellen Netzwerke und erklären die Schwierigkeiten bei den Versuchen, die entstandenen Defizite therapeutisch zu kompensieren.

Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass die Abnahme der Fähigkeit zur synaptischen Plastizität im Alter und besonders bei LKS (Gauter et al. 2006) sowohl den Zusammenhang der Leistungsveränderungen als auch den Transfer der trainierten auf nicht trainierte Bereiche negativ beeinflusst (Dahlin et al. 2008a, 2008b). Mit Hilfe dieser Erkenntnisse lässt sich erklären, warum nicht nur der Transfer der kognitiven Fähigkeiten erschwert ist, sondern auch die Zusammenhänge zwischen den Leistungsveränderungen weniger werden (Albert et al. 2001, Dahlin et al. 2008a, 2008b).

Diese Problematik wird in vielen Studien zur Wirksamkeit der kognitiven Intervention bei gesunden alten Menschen diskutiert. Dabei werden immer wieder nicht nur der erschwerte Transfer der trainierten Domänen auf andere kognitive Domänen, sondern auch das fehlende Zusammenspiel der kognitiven Leistungen betont (Buschkuhl et al. 2008, Li et al. 2008, McAvinue et al. 2013).

Die Analyse der Anzahl der Responses pro Proband zeigte eine hohe Responsezahl für über die Hälfte der Probanden. Das bedeutet, dass die KI zwar bei den meisten Probanden mehrere Domänen förderte, das Ansprechen jedoch intraindividuell variierte. Dies

könnte ebenfalls der Grund dafür sein, warum keine signifikante Korrelation der Leistungsveränderungen nach der KI festgestellt wurde. In der Stichprobe der vorliegenden Arbeit traf das Kriterium Gedächtnis „Plus“ bei 41 Probanden zu. Dies weist auf Defizite in mehreren verschiedenen kognitiven Bereichen hin. Es ist wahrscheinlich, dass Personen mit dem Subtyp aLKS Gedächtnis „Plus“ unterschiedlich auf die KI reagieren (Sachdev et al. 2010). Auch ist zu betonen, dass dieses Patientenkollektiv besonders gefährdet ist, zu AD zu konvertieren (Matthews et al. 2008, Jak et al. 2009, Ritchie et al. 2010). Gates und Kollegen (2011) sind zudem der Ansicht, dass neben den zuvor genannten möglichen Gründen für die Heterogenität der Leistungsveränderungen und das domänenspezifische Ansprechen auch die Art und die Methode der KI einen Einfluss auf die individuelle Leistungsveränderung besitzen.

Die Untersuchung der Fragestellung nach den Zusammenhängen der Leistungsveränderungen führte zur Erkenntnis, dass sich die kognitiven Leistungen unabhängig voneinander verändern. Obwohl bei Baseline mehrere signifikante Leistungszusammenhänge zwischen den einzelnen kognitiven Bereichen bestanden, konnten keine Korrelationen der Leistungsveränderungen nach KI nicht mehr nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis könnte auf die Analysemethodik mittels Korrelationsanalyse rückführbar sein.

5.3 Dritte Fragestellung

Abschließend wurde untersucht, ob die Anzahl der Ansprechraten nach der KI durch die Ausgangswerte und die Veränderung in kognitiven sowie nicht kognitiven Bereichen beeinflusst werden.

Eingangs wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Ausgangswerte und die Leistungsveränderungswerte der kognitiven Leistungen und der nicht kognitiven Bereiche die Anzahl der Ansprechraten (Anzahl verbesserter Domänen) und somit die Wirkungsbreite der KI beeinflussen.

Es wurden signifikante Korrelationen zwischen den höheren Ausgangsleistungen bei den Variablen „ADAS cog“, „CVLT Lernen“, „CVLT verzögerter Abruf“, „GNL Lernen“ sowie „Blockspannen vorwärts“ und der höheren Responsezahl festgestellt. Daraus folgt, dass sich sowohl ein höheres kognitives Niveau und ein besseres verbales und non-verbales Gedächtnis als auch ein besseres non-verbales Kurzzeitgedächtnis bei der Ausgangssituation positiv auf die Wirkungsbreite der KI auswirken. Ferner wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den demografischen Variablen (Alter, Geschlecht oder Schuljahre) und der Responsezahl festgestellt.

Für die nicht kognitive Variable „SF-36 Psych“, die krankheitsübergreifendes multidimensionales Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt, wurde ein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der Responses berechnet.

In diesem Kontext wurde auch der positive Einfluss des psychischen Befindens auf eine spätere Leistungsbreite – wie er in der Literatur immer wieder betont wird (Rog & Fink 2013) – bestätigt.

Diese Ergebnisse zeigen eine Notwendigkeit der Früherkennung der LKS (Petersen 2009). Je früher bei Patienten eine LKS diagnostiziert werden kann, desto stärker profitieren sie von der kognitiven Therapie in Form einer Stabilisierung und Verbesserung kognitiver und nicht kognitiver Domänen (Ye et al. 2012). Die besseren Testergebnisse bei der Baseline-Untersuchung stellen ein besseres Ansprechen auf die Intervention in Form des Ansprechens mehrerer kognitiver Domänen gleichzeitig in Aussicht. Die Leistungen des verbalen und non-verbalen episodischen Gedächtnisses scheinen einen besonders großen Einfluss auf die Ansprechraten auszuüben. Die Rolle des episodischen Gedächtnisses sowohl als Indikator zur Frühdiagnose der LKS und Kontrollinstrument des Verlaufs als auch als Prädiktor der Konversion zur Demenz wird in der Literatur immer wieder betont (de Jager et al. 2005, Schrijnemaekers et al. 2006).

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass die Frühdiagnostik mit anschließend folgender Frühintervention auch die Progredienz der LKS zu AD deutlich verlangsamt. Hierdurch ließe sich nicht nur ein persönlicher, sondern auch ein gesellschaftlicher und ökonomischer Vorteil erzielen. Zu der gleichen Schlussfolgerung kamen Buschert und Kollegen (2012) bei einer Langzeitbeobachtung von Effekten der hier verwendeten multimodularen kognitiven Intervention bei LKS. Sie stellten fest, dass sich ein acht Monate später eingesetzter Interventionsbeginn nicht nur auf eine schlechtere Ausgangsleistung bei Baseline-Untersuchung auswirkt, sondern sich auch auf das Ansprechen auf die KI negativ auswirkt. Die Interventionsgruppe, die früher gestartet und durch diesen Zeitvorteil einen besseren kognitiven Ausgangsstatus hatte, zeigte deutlich stärkere Leistungsveränderungen und keine Konversion zu AD innerhalb des beobachteten Zeitraums. Dagegen konvertierte bei der um acht Monate später durchgeführten Intervention die Hälfte der Probanden zu AD. Obwohl die Aussagekraft dieser Ergebnisse durch eine kleine Stichprobe limitiert ist, sollen die Wichtigkeit der Früherkennung und die Notwendigkeit einer schnellen kognitiven Intervention zur Stabilisierung der gefährdeten Patienten weiterhin im Fokus der Untersuchungen bleiben. Außerdem wird deutlich, dass alle LKS-Gedächtnis „Plus“-Patienten, die bereits in mehreren kognitiven Domänen beeinträchtigt sind, bei einer milden Form der Beeinträchtigung durchaus noch Potential zu einer Stabilisierung und Verbesserung der Leistungen haben. Nicht nur deshalb erscheint es wichtig, weiterhin nach methodisch korrekten, am neuropsychologischen Profil der LKS-Patienten orientierten Methoden kognitiver Intervention zu forschen und die vorhandenen Methoden unter Einbezug neuer Erkenntnisse zu verbessern.

Zusätzlich wurden signifikante positive Korrelationen zwischen den Differenzwerten der Variablen „CVLT Lernen und verzögerter Abruf“, „GNL Lernen und verzögerter Abruf“ sowie „Stroop“ und der höheren Responsezahl berechnet. Diese Ergebnisse bestätigen noch einmal die Wichtigkeit sowohl des episodischen Gedächtnisses als auch der Inhibition und kognitiven Kontrolle für die hohe Responsezahl in verschiedenen kognitiven Domänen nach der KI. Das gute Ansprechen der Probanden auf die KI ist deutlich mit Leistungsverbesserungen des Gedächtnisses und der Inhibition assoziiert. Die wichtige Rolle des episodischen Gedächtnisses und vor allem des verzögerten Abrufs für den LKS-Verlauf wird in der Literatur ebenfalls immer wieder bestätigt (Albert et al. 2001, 2011, Linn et al. 2014). Andere Autoren verweisen auf die Wichtigkeit der Inhibition und kognitiven Kontrolle für den Krankheitsverlauf (Gazzaley et al., Kolassa et al. 2010, Linn et al. 2014).

Mangelnde Inhibitionsprozesse werden als wahrscheinliche Ursache für Gedächtnisschwierigkeiten bei älteren Menschen angesehen. Eine Untersuchung von Gazzaley et al. (2005) zu dieser Thematik verweist auf den dominanten Einfluss mangelnder Inhibitionsprozesse auf die Gedächtnisschwierigkeiten von älteren Menschen. Diese Tatsache erklärt den festgestellten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Responses und höheren Leistungen im episodischen Gedächtnis und im Bereich der Inhibition.

Die breite Wirksamkeit von multimodalen Interventionen, die durch die Anzahl der Responses gemessen werden kann, findet sich in der Literatur bestätigt (Rozzini et al. 2007, Talassi et al. 2007). So wurde nachgewiesen, dass ein breites Spektrum von kognitiven Herausforderungen die neuronale Plastizität stimuliert und dadurch die globale kognitive Funktion verbessert (Olazaran et al. 2004, Cicerone 2004).

Somit ist die eingangs aufgestellte Annahme gestützt, dass die Ausgangswerte und deren Leistungsdifferenzwerte Auswirkung auf die Wirkungsbreite der multimodalen KI haben.

5.4 Limitierungen der Studie

Es muss darauf hingewiesen werden, dass es keine Kontrollgruppe gab. Dadurch fehlte ein „nicht-pathologischer“ Vergleichsmaßstab.

Zur Durchführung des TMT-B an beiden Testzeitpunkten waren lediglich 35 Patienten überhaupt in der Lage, wodurch die Stichprobe für diesen Test eher klein war. Aufgrund der geringen Stichprobengröße für diesen Test ist es denkbar, dass bestehende Zusammenhänge dieser Variable mit anderen kognitiven Variablen in der vorliegenden Arbeit keine statistische Bedeutsamkeit erlangten.

Weiterhin bleibt die Frage offen, welches Modul der KI den größten Benefit für LKS-Patienten bringt.

5.5 Ausblick

Der mit der zunehmenden Alterung unserer Gesellschaft einhergehende altersbedingte kognitive Abbau stellt uns vor neue gesellschaftliche und gesundheitspolitische Herausforderungen. Quer- und Längsschnittstudien haben jedoch gezeigt, dass Beginn, Ausmaß und Grad des Voranschreitens dieses altersbedingten Abbaus eine starke interindividuelle Varianz aufweisen, die mit dem voranschreitenden Alter einer Population sogar noch ansteigt (Kolassa et al. 2010).

Da die Verfügbarkeit kausaler Therapien bei der Alzheimer-Demenz nicht absehbar ist, wird zunehmend auf präventive Maßnahmen fokussiert.

In der neuesten Literatur finden sich immer mehr Hinweise auf die Erfolge von kognitiven Interventionen bei LKS-Patienten (Woods et al. 2006, Buschert et al. 2011, Suzuki et al. 2013). Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die Studien eine hohe Heterogenität der Methoden, Stichprobengrößen, Dauer und Häufigkeit der Interventionen, Variablen und Testinstrumente aufweisen (Kurz et al. 2011). Dennoch ist ein therapeutischer Nihilismus, der die LKS und Demenz-Krankheitsbilder traditionell begleitete, heute nicht mehr zeitgemäß (Gauthier et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Zusammenhänge der Leistungsveränderungen der kognitiven und nicht kognitiven Domänen nach der KI in den Fokus der Untersuchungen gestellt.

Zunächst zeigte sich der positive Effekt der KI auf elf von zwölf Testleistungen im Sinne der Leistungsstabilisierung, wobei das non-verbale Gedächtnis die Ausnahme bildete. Auch der psychische Zustand der Probanden blieb trotz des Bewusstseins über die Diagnose LKS stabil. Zudem wurde deutlich, dass die KI, obwohl keine Zusammenhänge zwischen den Leistungsveränderungen nach dem Training nachgewiesen werden konnten, bei den meisten Probanden eine hohe Wirkungsbreite aufwies. Unter der Wirkungsbreite versteht sich die Anzahl der kognitiven Bereiche, die sich unter der KI verbesserten oder stabil blieben. Diese Wirkungsbreite wurde teilweise durch die Ausgangsleistungen bei der Baseline-Untersuchung und intraindividuelle Leistungsveränderungen erklärt. Die Wirkungsbreite der KI spricht somit für eine positive Wirkung auf die Kognition der Probanden trotz starker interindividueller Varianz und der Streuung von Leistungsveränderungen innerhalb der Gruppe.

Zukünftig sollte es von Bedeutung sein, kognitive Trainingsprogramme weiterhin auf den spezifischen kognitiven Status der aLKS-Patienten anzupassen.

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie liegt nahe, dass Patienten umso stärker von der kognitiven Therapie in Form einer Stabilisierung und Verbesserung kognitiver und nicht kognitiver Domänen profitieren, je früher eine LKS diagnostiziert werden kann.

Auch die vorhandenen kognitiven Ressourcen der LKS-Patienten im Sinne noch bestehenden Alltagsfunktionalitäten sollen gezielt unterstützt und gefördert werden.

Dabei soll das Fördern des episodischen verbalen und non-verbalen Gedächtnisses stärker im Mittelpunkt der KI stehen.

Eine zukünftige Forschungsfrage sollte ebenfalls sein, ob KI, die gezielt am stärksten betroffene kognitive Domäne einer Patienten-Gruppe fördert, nicht effektiver sei, als KI, die multimodal wirkt.

Es ist auch wichtig, weitere Studien zur Wirksamkeit der KI mit einer Kontrollgruppe durchzuführen, da es trotz breiter Forschung auf dem Gebiet der LKS verschiedene, sehr stark auseinandergehende Meinungen zum natürlichen LKS-Verlauf gibt.

Basierend auf der hier verwendeten Intervention sollte eine verbesserte Variante der KI mit dem Fokus auf episodisches Gedächtnis erarbeitet werden. Weitere Forschungen im Bereich nicht pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten der Krankheitsgruppe der LKS-Patienten sind, sowie klinisch, als auch gesellschaftlich sinnvoll.

6 Zusammenfassung

Altersbedingte physiologische und pathologische Veränderungen verschiedener Gehirnfunktionen besitzen großen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Als Folge der Minderung der Kapazität verschiedener Gedächtnisfunktionen und exekutiver Funktionen sowie der Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Visuokonstruktion entwickeln einige ältere Personen das Krankheitsbild der leichten kognitiven Störung (LKS). Diese Defizite gehen zwar über die durchschnittliche physiologische Leistungsabnahme der jeweiligen Altersstufe hinaus, erreichen aber nicht den Grad einer Demenz. Die Alltagsfunktionalität bleibt erhalten, und die betroffenen kognitiven Domänen können variieren. Im Fokus dieser Arbeit stand der amnestische Typ der LKS mit Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktionen. In der Mehrzahl der Fälle, wenn auch nicht in allen, stellt dieser Subtyp ein Prädemenzstadium der Alzheimer-Krankheit dar.

Das zunehmende Alter der Bevölkerung und eine damit immer weiter steigende Prävalenz von dementiellen Erkrankungen sowie das Fehlen einer wirksamen medikamentösen Behandlung der LKS führen zu einer verstärkten Suche nach effektiven, nicht pharmakologischen Therapien. Diese Therapie von kognitiven Störungen soll frühzeitig, stadiengerecht und multimodal erfolgen, um den bereits begonnenen kognitiven Leistungsabbau anzuhalten oder die kognitiven Funktionen sogar wieder zu verbessern. Eine solche Therapie ist die stadienspezifische multimodale kognitive Intervention (KI) (Buschert et al. 2011a), die dieser Untersuchung zugrunde lag.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war es, den Zusammenhang der Leistungsveränderungen in kognitiven und nicht kognitiven Bereichen der Probanden, bei denen eine amnestische Form der LKS vorlag, nach der stadienspezifischen multimodularen kognitiven Intervention (KI) zu untersuchen.

Die Stichprobe umfasste 61 aLKS-Probanden im Alter zwischen 60 und 85 Jahren. Mit Hilfe standardisierter neuropsychologischer Testverfahren wurden die Bereiche Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und psychisches Befinden untersucht. Um Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach der KI zu verfolgen, wurden Differenzwerte zwischen den Ausgangsleistungen und den Leistungen nach der KI berechnet. Zudem wurde eine ausführliche Responderanalyse durchgeführt, um die stabil gebliebenen Leistungen mit zu erfassen. Ferner wurde die Korrelation zwischen den Ausgangsleistungen bei der Baseline und den Leistungsveränderungen beim Follow-up anhand der Responsezahl berechnet, um die Wirkungsbreite der KI zu untersuchen.

Die Ergebnisse erbrachten eine signifikante Verbesserung der motorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die anderen zehn kognitiven und zwei nicht kognitiven Bereiche hingegen blieben nach der KI stabil. Im Durchschnitt sprachen die Probanden in sieben von zwölf kognitiven Bereichen auf die KI an. Besonders viele positive Effekte wurden auf die den Gesamtscore in der ADAScog, verbales Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, sowie im Bereich Verarbeitungsgeschwindigkeit nachgewiesen. Die Effekte äußerten sich dabei in hohen Responderzahlen. Sonderstellung nahmen die Ergebnisse in der Testung des non-verbalen episodischen Gedächtnisses an, das sich signifikant verschlechterte. Es besteht offensichtlich ein erhöhter Trainingsbedarf des non-verbalen episodischen Gedächtnisses.

Ein Zusammenhang der Leistungsveränderungen in den einzelnen Domänen nach der KI wurde nicht festgestellt. Das Ansprechen auf die KI variierte intraindividuell. Die Wirkungsbreite in Form der Responsezahl korrelierte signifikant nicht nur mit der besseren Ausgangsleistung im gesamten kognitiven Status, im Gedächtnis, in der Inhibition bei der Baseline, sondern auch mit dem besseren psychischen Befinden vor der KI. Das gute Ansprechen der Probanden auf die KI ist deutlich mit Leistungsverbesserungen des Gedächtnisses und der Inhibition assoziiert. Die wichtige Rolle des episodischen Gedächtnisses und vor allem des verzögerten Abrufs für den LKS-Verlauf wurde in dieser Untersuchung bestätigt.

Es konnte ein Zusammenhang, zwischen höheren Differenzwerten der Leistungsveränderungen im Gedächtnis mit höheren Ansprechraten gezeigt werden. Insgesamt waren elf von zwölf kognitiven Domänen und das psychische Befinden der LKS-Patienten stabil. In weiterführenden Untersuchungen muss geklärt werden, welche Faktoren die Unterschiede in den Leistungsveränderungen beeinflussen und welche Methoden die Wirk-

samkeit der KI weiterhin erhöhen können. Dabei sollten Aspekte wie der erfolgreiche Transfer der trainierten Leistungen auf die Alltagsfunktionalität und die Stabilisierung des gesamten kognitiven Status ein zentrales Anliegen der Forschung sein. Die Standardisierung der neuropsychologischen Methoden zur Früherkennung der LKS und die Auswahl der effektivsten Trainingsmodule sowohl unter ökonomischen als auch unter kognitiven Erwägungen heraus, sollten im Fokus weiterer Untersuchungen stehen.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere bedanke ich mich bei meiner Doktormutter PD Dr. med. Katharina Bürger für freundliche Übernahme in Ihre Arbeitsgruppe, die Korrektur des Manuskriptes und die stete Unterstützung bei allen fachlichen Fragen sowie ausgezeichnete wissenschaftliche Beratung während der gesamten Promotionszeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr. phil. Lisa Coloma Andrews für die exzellente Betreuung, die Einführung in wissenschaftliche Arbeitstechniken, sowie Ihre geduldige Begleitung der Dissertation und Ihr Engagement bei den Korrekturarbeiten und Ihre vielen Anregungen.

Herrn Prof. Dr. med. Dichgans danke ich, dass ich die Arbeit an seinem Institut durchführen durfte.

Meinen lieben Kollegen Jeannine Krammer und Matthias Perathoner danke ich für die konstruktive und sehr gute Zusammenarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich beim gesamten Team des Instituts für Schlaganfall und Demenzforschung an der Ludwig-Maximilian-Universität bedanken, für die Hilfsbereitschaft und wissenschaftliche Ratschläge, sowie ein angenehmes freundliches Arbeitsklima.

Ich danke mich den Patienten der Studie, die durch ihre Teilnahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter und meinem Sohn Daniel für ihren Glauben an mich, ihre psychische Unterstützung und ihre Geduld.

Literaturverzeichnis

- Aebi, C. (2002). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi-Center-Studie. Universität Basel, Schweiz.
- Aggarwal, N., Wilson, R., Beck, T., Bienias, J., Bennett, D. (2005). Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. In: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 76 (11): 1479-1484.
- Aguirre, E., Spector, A., Woods, R. T., Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation for dementia. A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. In: Ageing research reviews, 12 (1): 253-62.
- Aguirre, E., Zoe, H., Hoe, J., Spector, A., Streater, A., Woods, B., Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST) for people with dementia. Who benefits most? In: International journal of geriatric psychiatry, 28 (3): 284-90.
- Akbaraly, T. N., Portet, F., Fustini, S., Dartigues, J. F., Artero, S., Rouaud, O. et al. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. In: Neurology, 73: 854-861.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., Jones, K. (2001). Preclinical Prediction of AD Using Neuropsychological Tests. In: Journal of the International Neuropsychological Society, 7(5): 631-639.
- Almkvist, O., Basun, H., Bäckman, L., Herlitz, A., Lannfelt, L., Small, B., et al. (1998). Mild cognitive impairment. An early stage of Alzheimer's disease? In: Journal Of Neural Transmission Supplement, 54: 21-9.
- Ameli, M., Kemper, F., Sarfeld, A. S., Kessler, J., Fink, G. R., Nowak, et al. (2011). Visuo-motor mapping during object manipulation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A pilot study. In: Clinical Neurology and Neurosurgery, 113 (6): 453-8.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV. 4. Auflage. Washington, D. C.: American Psychiatric Association: 866.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., et al. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. In: Neuron, 56(5): 924-35.
- Artero, S., Petersen, R., Touchon, J., Ritchie, K. (2006). Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. In: Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 22: 465-470.
- Atienza, M., Atalaia-Silva, K. C, Gonzalez-Escamilla, G., Gil-Neciga, E., Suarez-Gonzalez, A., Cantero, J. L. (2011). Associative memory deficits in mild cognitive impairment: the role of hippocampal formation. In: Neuroimage, 57(4): 1331-42.
- Atkinson, R. C., Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. In: Sci Am., 225(2): 82-90.

- Bäckman, L. (1992). Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease. Rules and exceptions. In: *Acta Neurologica Scandinavica Supplement*, 139: 84-9.
- Bäckman, L., Small, B. J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering. Tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. In: *Psychology and Aging*, 13: 267-276.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., Small, B. J. (2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. In: *Journal of Internal Medicine*, 256: 195-204.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A., Laukka, E. J., Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease. A meta-analysis. In: *Neuropsychology*, 19: 520-531.
- Bäckman, L., Small, B. J. (2007). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease and vascular dementia: patterns of findings from the Kungsholmen Project. In: *Physiology & Behavior*, 10: 80-86.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? In: *Trends Cogn Sci.*, 4(11): 417-423.
- Baltes, P. B., Sowarka, D., Kliegl, R. (1989). Cognitive training research on fluid intelligence in old age: what can older adults achieve by themselves? In: *Psychological Aging*, 4 (2): 217-221.
- Bauer, J. (1997). Möglichkeiten einer psychotherapeutischen Behandlung bei Alzheimer Patienten im Frühstadium der Erkrankung. In: *Nervenarzt*, 68: 421-424.
- Bäumler, G. (1969). Zum altersbedingten psychologischen Leistungsabbau, mit Berücksichtigung der Stroop'schen Interferenzneigung. In: *Psychologische Beiträge*, 11: 34-68.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Bayles, K. A., Kim, E. S. (2003). Improving the functioning of individuals with Alzheimer's disease: emergence of behavioral interventions. In: *Journal of Communication Disorders*, 36(5): 327-43.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory*. 2. Auflage, Manual, San Antoni: The Psychological Corporation Verlag.
- Belleville, S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. (2008) In: *International Psychogeriatrics*, 20(1): 57-66.
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, E., Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. In: *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5-6): 486-99.

- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., Ménard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. In: *Prog Brain Res.*, 169: 365-75.
- Bennett, D. A. (2003). Update on mild cognitive impairment. In: *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3 (5): 379-84.
- Berres, M., Monsch, A. U., Bernasconi, F., Thalmann, B., Stähelin, H.B. (2000). In: *StudHealth Technol Inform.*; 77:195-9.
- Bischkopf, J., Busse, A., Angermeyer, M. C. (2002). Mild cognitive impairment. A review of prevalence, incidence and Verlauf according to current approaches. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106: 403-414.
- Bondi, M.W., Monsch, A.U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D.P., Delis, D.C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. In: *Neuropsychology*, 8: 374-384.
- Boos, A., Frieze, A., Lindenberg-Kaiser, M., Poppenberg, G. (2009). *Ganzheitliches Gedächtnistraining, Band 1 und 2. Bundesverband Gedächtnistraining e.V. (Hg.). Gassen Verlag*, 130.
- Bowen, J. T. L., McCormick, W., McCurry, S. M., Larson, E. B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. In: *Lancet*, 349: 763-765.
- Brand, M., Markowitsch, H. J. (2003). The principle of bottleneck structures. In: Kluwe R. H., Lüer G., Rösler F. (Hg.). *Principles of learning and memory*. Birkhäuser: Basel, 171-184.
- Brewer, J. B., Moghekar, A. (2002). Imaging the medial temporal lobe: exploring new dimensions. In: *Trends Cogn Sci*, 6(5): 217-223.
- Brown, P. J, Liu, X., Sneed, J. R., Pimontel, M. A., Devanand, D. P., Roose, S. P. (2013). Speed of processing and depression affect function in older adults with mild cognitive impairment. In: *Am J Geriatr Psychiatry*, 21(7): 675-84.
- Buchner, A. (2006). Funktionen und Modelle des Gedächtnisses. In: Karnath, H. O., Thier, P. (Hg.). *Neuropsychologie*. Berlin: Springer Verlag, 437-447.
- Bullinger, M., Kirchberger, I., Ware, J. (1995) Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In: *Zeitschrift Gesundheitswissenschaften*, 3: 21–36.
- Burkart, M., Heun, W., Maier, O., Benkert, O. (1998). Psychiatrische Klinik der Universität Mainz Demenzscreening im klinischen Alltag. Eine vergleichende Analyse von MMSE, SIDAM und ADAS. In: *Nervenarzt* 69: 983–990.
- Burns, J. M, Morris, J. C (2008). *Mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease*. Wiley, England.

- Buschert, V. (2010). Entwicklung einer kognitiven Intervention bei amnestischer leichter kognitiver Störung (LKS) und leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) – Evaluierung auf neuropsychologischer und neurobiologischer Ebene unter Berücksichtigung des stadienspezifischen Ansatzes. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät.
- Buschert, V. C., Bokde, A. L., Hampel, H. (2011a). Cognitive intervention in Alzheimer disease. In: *J Alzheimers Dis.*, 25(4): 679-94.
- Buschert, V. C., Friese, U., Teipel, S. J., Schneider, P., Merensky, W., Rujescu, D. et al. (2011b). Effects of a newly developed cognitive intervention in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. In: *J Alzheimers Dis.*, 25(4): 679-94.
- Buschert, V. C., Giegling, I., Teipel, S.J., Jolk, S., Hampel, H., Rujescu, D., Buerger K. (2012). Long-term observation of a multicomponent cognitive intervention in mild cognitive impairment. In: *J Clin Psychiatry*, 73(12): 1492-8.
- Buschert, V. C., Teipel, S. J., Hampel, H., Bürger, K. (2006). Kognitionsbezogene Interventionen bei Alzheimer-Krankheit. In: *Nervenarzt*, 80: 273-287.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. In: *J Clin Exp Neuropsychol*, 6:433–440.
- Buschke, H., Lipton, R. (2006). Leisure activities and the risk of amnestic mild cognitive impairment in the elderly. In: *Neurology*, 66: 821–827.
- Buschkuehl, M., Jaeggi, S. M., Hutchison, S., Perrig-Chiello, P., Dapp, C., Muller M., et al. (2008). Impact of working memory training on memory performance in old-old adults. In: *Psychol. Aging*, 23: 743–753.
- Busse, A. J., Bischof, S. G., Riedel-Heller, M. C., Angermeyer (2003). Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. In: *Psychological Medicine*, 33: 30-39.
- Busse, A. J., Hensel, A., Gühne U., Angermeyer, M. C., Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long term course of four clinical subtypes. In: *Neurology*, 67.
- Büttner, G., Schmidt-Atzert, L. (Hg.) (2004). Diagnostik von Konzentration und Aufmerksamkeit. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., Nyberg, L. (2002): Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. In: *NeuroImage*, 16: 317-330.
- Cattell, R. B. (1971). Abilities: Their structure, growth, and action. New York: Houghton Mifflin.
- Chandler, M. J., Lacritz, L. H., Hyman, L. S. et al. (2005). A total score for the CERAD neuropsychological battery. In: *Neurology* 65: 102–106.
- Chapman, R. M., Mapstone, M., McCrary, J. W., Gardner, M. N, Porsteinsson, A., Sandoval, T. C. et al. (2011). Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alz-

heimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods. In: *J Clin Exp Neuropsychology*, 33(2): 187-99.

Chapman, S. B., Weiner, M. F., Rackley, A., Hynan, L. S., Zientz, J. et al. (2011). Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil. In: *Exp Neuropsychol*, 33: 187-199.

Chen, J. H., Lin, K. P., Chen, Y. C. (2009). Risk factors for dementia. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. In: *J Formos Med Assoc.*, 108: 754–764.

Chen, N. C., Chang, C. C., Lin, K. N., Huang, C. W., Chang, W. N., Chang, Y. T. et al. (2013). Patterns of executive dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. In: *Int Psychogeriatr.*, 25(7): 1181-9.

Chertkow, H. (2002). Mild cognitive impairment. In: *Current Opinion in Neurology*, 15: 401-407.

Christa Maree Stephan, B., Minett, T., Pagett, E., Siervo, M., Brayne, C., McKeith, I. G. (2013). Diagnosing Mild Cognitive Impairment (MCI) in clinical trials: a systematic review. In: *BMJ Open*, 3(2).

Christensen, H. (1996). What cognitive changes can be expected with normal ageing? In: *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 51(1): 30-42.

Memory Clinic Basel (2005). CERAD-NP-Plus – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.

Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Malec, J. F., Langenbahn, D. M., Felicetti, T., Kneipp, S., Ellmo, W. et al. (2005). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. In: *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 86(8): 1681-1692.

Cipriani, G., Bianchetti, A., Trabucchi, M. (2006). Outcomes of a computer based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. In: *Arch Gerontol Geriatr*, 43(3), 327-335.

Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Breen, K., Gosses, A., Hodges, J. R. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. In: *J Clin Exp Neuropsychology*, 22(1): 132-46.

Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Roth, I., Hodges, J. R. (2002). Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease. In: *Neuropsychology*, 16(4): 538-47.

Clare, L., Woods, R. T., Moniz Cook, E. D., Orrell, M., Spector, A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. In: *Cochrane Database System Rev.*, 4.

Collie, A., Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In: *Neurosci Biobehav Rev.*, 24: 365-374.

- Cotelli, M., Manenti, R., Zanetti, O., Miniussi, C. (2012). Non-pharmacological intervention for memory decline. In: *Front Hum Neurosci*, 6: 46.
- Dahlin, E., Nyberg, L., Backman, L., Stigsdotter Neely A. (2008a). Plasticity of executive functioning in young and older adults: immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. In: *Psychol. Aging*, 23: 720–730.
- Dahlin, E., Stigsdotter Neely, A., Larsson, A., Backman, L., Nyberg, L. (2008b). Transfer of learning after updating training mediated by the striatum. In: *Science*, 320: 1510–1512.
- Daly, E. ZD., Copeland, M., Schmahmann, J., Bunther, J., Albert, M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. In: *Arch Neurol*, 57: 675-680.
- Danek, A., Berg, D., Dichgans, M., Gerwig, M. (2007). Demenz. In: Brandt, T., Dichgans, J., Diener, H. C. *Therapie und Verlauf neurologischer Krankheiten*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag.
- Danek, A., Göhringer, T. (2004). Kognitive Neurologie und Neuropsychologie. In: Förstl H. *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen*. 2. Auflage, Berlin: Springer Verlag: 41-82.
- Davachi, L., Wagner, A. (2002). Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. In: *J Neurophysiology*, 88: 982–990.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, aetiology, and treatment. In: *The Lancet Neurology* 2(1): 15-21.
- Defrancesco, M., Marksteiner, J., Deisenhammer, E., Kemmler, G., Djurdjevic, T., Schocke, M. (2013). Impact of white matter lesions and cognitive deficits on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. In: *J Alzheimers Dis.*, 34(3): 665-72.
- De Jager, C. A., Budge, M. M. (2005). Stability and predictability of the classification of mild cognitive impairment as assessed by episodic memory test performance over time. In: *Neurocase*, 11(1): 72-9.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: implications for the assessment of memory disorders. In: *Psychological Assessment*, 3: 19-26.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. In: *Brain Res Cogn Brain Res.*, 7(1): 1-13.
- De Vreese, L. P, Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., Zanetti O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. In: *J Geriatr Psychiatry*, 16(8): 794-809.
- Devanand, D. P., F. M, Gorlyn, M., Moeller, J. R., Stern, Y. (1997). Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. In: *J Am Geriatr Soc.*, 45: 321-328.

- DiCarlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L. (2000). Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. In: J Am Geriatr Soc., 48: 775-782.
- Dickerson, B., Sperling, R. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. In: Neuropsychologia, 46: 1624-1635.
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., Van Buggenhout, M., De Deyn P. P., Verté, D. et al. (2009). Verbal cued recall as a predictor of conversion to Alzheimer's disease in Mild Cognitive Impairment. In: International Journal of Geriatric Psychiatry Volume: 24, 10: 1094-1100.
- Economou, A., Papageorgiou, S. G., Karageorgiou, C. et al. (2007). Nonepisodic memory deficits in amnesic MCI. In: Cogn Behav Neurol., 20(2): 99-106.
- Eggert, Dietrich, Kiphard, Ernst J. (1973). Die Bedeutung der Motorik für die Entwicklung normaler und behinderter Kinder. 2. Auflage, Stuttgart: Schorndorf-Verlag.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. In: Neuron. 44: 109-120.
- Elia, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., D'Agostino, R.B. (2000). The Pre-clinical Phase of Alzheimer Disease. A 22-Year Prospective Study of the Framingham Cohort. In: Archives of Neurology, 57: 808-813.
- Emery, V. O. (2011). Alzheimer disease: are we intervening too late? Pro. In: J Neural Transm., 118(9):1361-78.
- Engel, R. R., Fast, K. (2008). Klinisch-psychologische und neuropsychologische Testdiagnostik. In: Möller, H.-J., Laux, G., Kapfhammer, H. P. (Hg.) Psychiatrie und Psychotherapie. Dritte Auflage. Band I. Allgemeine Psychiatrie. Heidelberg: Springer, S. 483-509.
- Ermini-Fünfschilling, D., Meier, D. (1995). Gedächtnistraining: Wichtiger Bestandteil der Milieuthherapie bei seniler Demenz. In: Z Gerontol. Geriatrie, 28: 190-194.
- Esiri, M. M, Chance, S. A. (2012). Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to Alzheimer's disease. In: Alzheimer's Research & Therapy, 4: 7.
- Eysenck, M., Keane, M. T. (2005). Cognitive psychology. A student's handbook, 5. Kapitel. 4. Auflage, Hove: Psychology Press.
- Felsch, S. (2011). Ansätze zur Förderung der Visuomotorik mit Bezug auf die Lincoln-Oseretzky-Skala. In: Sonderpädagogik in Berlin, 2.
- Fiedler, U., Wiltfang, J., Peters, N., Benninghoff J. (2012). Fortschritte in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz. In: Nervenarzt, 83: 661-673.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J., Heiss, W. D. (1996). Cerebral representations of one's own past: neural networks involved in auto-

biographical memory. In: The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience 16(13): 4275-4282.

Fischer (2003). Wahrnehmungsförderung – Handeln und Sinnliche Erkenntnis bei Kindern und Jugendlichen. 3. Auflage, Dortmund: Verlag modernes Lernen.

Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoeningschnabl, S., Gelpi, E. et al. 2007. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. In: Neurology, 68: 288–91.

Fleisher, A. S., Sowell, B.B., Taylor, C., Gamst, A. C., Petersen, R. C., Thal, L. J. (2007). Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. Alzheimer's Disease Cooperative Study. In: Neurology, 68(19): 1588-95.

Flicker, C. F. S., Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of de-mentia. In: Neurology, 41: 1006-1009.

Folstein, M., Folstein, S., McHugh, P. (1975). „Mini Mental State“: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: J Psychiat Res, 12: 189–198.

Forbes, D., Forbes, S., Morgan, D. G., Markle-Reid, M., Wood, J., Culum, I. (2008). Physical activity programs for persons with dementia. In: Cochrane Database Syst Rev., 16(3).

Förster, S., Buschert, V. C., Teipel, S. J., Friese, U., Buchholz, H. G., Drzezga, A. (2011). Effects of a 6-month cognitive intervention on brain metabolism in patients with amnesic MCI and mild Alzheimer's disease. In: Alzheimers Dis., 3: 337-48.

Förstl, H., Bickel, H., Frölich, L., Gertz, H. J., Gutzmann, H., Hörr, R. et al. (2009). MCI-plus: Leichte kognitive Beeinträchtigung mit rascher Progredienz? Prävention und Therapie. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 134: 39-44.

Förstl, H., Werheid, K., Ulm, K., Schönknecht, P., Schmidt, R., Pantel, J. (2009). MCI-plus: Leichte kognitive Beeinträchtigung mit rascher Progredienz. Biomarker und Methodik. In: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 134: 88-91.

Foster, P. P., Rosenblatt K. P., Kuljiš R. O. (2011). Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In: Front Neurol., 2: 28.

Friedel, K., Reischies, F. M., Hellweg, R. (2000). Prediction of Deterioration in Mild Cognitive Disorder in Old Age - Neuropsychological and Neurochemical Parameters of Dementia Diseases. In: Comprehensive Psychiatry, 41(2): 66-75.

Fowler, K., Saling, M., Conway, E., Semple, J., Louis W. (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. In: J Int Neuropsychol Soc., 8: 58-71.

Fujii, T., Okuda, J., Tsukiura, T., Ohtake, H., Miura, R., Fukatsu, R. et al. (2002). The role of the basal forebrain in episodic memory retrieval: a positron emission tomography study. In: Neurolmage 15: 501-508.

Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M. et al. (1997).

An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease. In: *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 11(2): 33-39.

Gatterer, G. (2007). Effizienz spezifischer neuropsychologischer und klinisch-psychologischer Interventionen im Alter. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 40, (2): 88-95.

Gates, N., Fiatarone Singh, M.A., Sachdev, P. S., Valenzuela, M. (2013). The Effect of Exercise Training on Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Am J Geriatr Psychiatry*, 7(3).

Gates, N. J., Sachdev, P. S., Fiatarone Singh, M. A., Valenzuela, M. (2011). Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. In: *BMC Geriatr.*, 11: 55.

Gates, N., Valenzuela, M. (2010). Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. In: *Curr Psychiatry Rep.*, 12(1): 20-7.

Gates, N. J., Valenzuela, M., Sachdev, P. S., Singh, N. A., Baune B. T., Brodaty H. (2011). Study of Mental Activity and Regular Training (SMART) in at risk individuals: a randomised double blind, sham controlled, longitudinal trial. In: *BMC Geriatr.*, (21)11: 19.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K. et al. (2006). Mild cognitive impairment. In: *Lancet*, 367: 1262-1270.

Gazzaley, A., Cooney, J. W., Rissman, J., D'Esposito, M. (2005). Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. In: *Nat Neurosci.*, 8(10): 1298-300.

Gertz, H. J., Kurz, A. (2011). Diagnose ohne Therapie. Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung Übersichten. In: *Nervenarzt*, 82: 1151–1159.

Golomb, J., Kluger, A., Ferris, S. (2000). Mild cognitive impairment: identifying and treating the earliest stages of Alzheimer's disease. In: *Neurosci News*, 3: 46–53.

Gomez-Anson, B., Monte, G. C., Bosch, B., Sanchez-Valle, R., Rami, L. (2010). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. In: *Arch Gerontol Geriatrie*, 52(2): 190-6.

Graham, J. E., Roclwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. In: *Lancet* 349: 1793-1796.

Greenaway, M. C., Duncan, N. L., Smith, G. E. (2013). The memory support system for mild cognitive impairment: randomized trial of a cognitive rehabilitation intervention. In: *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(4): 402-9.

- Greicius, M. D. et Menon, V. (2004). Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 16(9): 1484-1492.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. In: *Neurology*, 38: 900–903.
- Guérin, F., Belleville, S., Ska, B. (2002). Characterization of visuoconstructional disabilities in patients with probable dementia of Alzheimer's type. In: *J Clin Exp Neuropsychology*, 24(1): 1-17.
- Gunstad, J., Cohen, R. A., Paul, R. H., Gordon, E. (2006). Dissociation of the component processes of attention in healthy adults. In: *Arch Clin Neuropsychology*, 21(7): 645-50.
- Hall, C. B., Lipton, R. B., Sliwinski, M., Katz, M. J., Derby, C. A., Verghese, J. (2009). Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. In: *Neurology*, 73: 356–361.
- Hall, L., Orrell, M., Stott, J. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST): neuropsychological mechanisms of change. In: *International Psychogeriatrics*, 25(3): 479-89.
- Harms, V., (1998). *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. 7. Auflage, Kiel: Harms Verlag.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. Kessler, J. (2000). *WMS-R. Wechsler Gedächtnistest. Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale*. Bern: Hans Huber Verlag.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch*. 2. Auflage. Bern: Hans Huber Verlag.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E. et al. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. In: *Cereb Cortex.*, 14: 410–423.
- Hedden, T. (2005). Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. In: *Current Opinion in Neurology*, 18(6): 740-747.
- Helmchen, H., Reischies F. M. (1998). Normales und pathologisches kognitives Altern. In: *Nervenarzt* 69: 369-378.
- Helzner, E., Scarmeas, N., Cosentino, S., Portet, F., Stern, Y. (2007). Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. In: *Arch Neurol.*, 64: 1749–1754.
- Herrera, C., Chambon, C., Michel, B. F., Paban, V., Alescio-Lautier, B. (2012). Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 50(8): 1871-81.

- Hildebrandt, H., Fink, F., Kastrup, A., Haupts, M., Eling, P. (2013). Cognitive profiles of patients with mild cognitive impairment or dementia in Alzheimer's or Parkinson's disease. In: *Dement. Geriatr. Cogn.*, 3(1): 102-12.
- Hildebrandt, H., Müller, S. V., Schwendemann, G. (2004). Evidenzbasierte neuropsychologische Therapie. In: *Neurologie & Rehabilitation*, 10(2): 57-68.
- Hilger, E., Kasper, S. (2002). Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. In: *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*, 3(4): 17-22.
- Hoffmann, G. S. (2004). Untersuchungen zur Visuomotorik des Menschen. Zeitliche Verzögerung der visuellen Rückmeldung und intermanueller Transfer. Dissertation. Mainz.
- Howieson, J., Kaye, J. A., Holm, L., Howieson, D. (1993). Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. In: *Am J Neuroradiol.*, (3): 647-50.
- Huber, Kaiser, A., Gusner-Pfeiffer, R., Griessenberger, H., Iglseder, B. (2009). Mini-Mental-State. Ein Screening in vielen Versionen. In: *Zeitschrift für Gerontopsychologie & psychiatrie*, 22(1): 11-16.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A, Martin R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. In: *Br J Psychiatry*, 140: 566-72.
- Imamizu, H., Miyauchi, S., Tamada, T., et al. (2000). Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. In: *Nature* 403, 192-195.
- Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel (2000). Leichte kognitive Störungen - Definition, Früherkennung und Frühbehandlung. Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel. Symposium, Karlsruhe.
- Irish, M., Lawlor, B. A., Coen, R. F., O'Mara, S. M. (2011). Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary investigation. In: *BMC Neurosci.* (4)12: 80.
- Iqbal, K., Braak, E., Braak, H., Zaidi, T., Grundke-Iqbal, I. (1991). A silver impregnation method for labeling both Alzheimer paired helical filaments and their polypeptides separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. In: *Neurobiol Aging*, 12(4): 357-61.
- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R. et al. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In: *J Neurol.*, 252(1): 47-55.
- Ivemeyer, D., Zerfuß, R. (2002). Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser. München: Urban & Fischer Verlag.
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P. et al. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. In: *The American journal of geriatric psychiatry*, 17(5): 368–375.

- Jennings, J. M., Jacoby, Larry, L. (1993). Automatic versus intentional uses of memory: Aging, attention, and control. In: *Psychology and Aging*, 8(2): 283-293.
- Johnson K. A., Jones, K., Holman, B.L., Becker, J.A., Spiers, P.A., Satlin, A. et al. (1998). Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. In: *Neurology* 50: 1563-1571.
- Johnson, J. K., Gross, A. L., Pa, J., McLaren, D. G., Park, L. Q., Manly, J. J., (2012). Longitudinal change in neuropsychological performance using latent growth models: a study of mild cognitive impairment. In: *Brain Imaging Behav.*, 6(4): 540–550.
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Bauer, P., Weissgram, S., Tragl, K. H., Fischer, P. (2009). Prediction of Alzheimer dementia with short neuropsychological instruments. In: *J Neural Transm.*, 116(11): 1513-21.
- Kaiser, A., Gusner-Pfeiffer, R., Griessenberger, H., Iglseider, B.(2009). Mini-Mental-State. Ein Screening in vielen Versionen. In: *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie*, 22(1): 11-16.
- Kaltreider, L. B., Cicerello, A. R., Lacritz, L. H., Honig, L.S., Rosenberg, R. N. ,Cullum, M. C. (2000). Comparison of the CERAD and CVLT list learning tasks in Alzheimer's disease. In: *Clin Neuropsychology*, 14: 269–274.
- Kaoru, S., Satoru, M., Toshihide, I. (2000). Body image as a visuomotor transformation device revealed in adaptation to reversed vision. In: *Nature* 407: 374-377.
- Kane, M. J., Bleckley, M. K., Conway, A. R. A., Engle, Randall, W. (2001). A controlled-attention view of working-memory capacity. In: *Journal of Experimental Psychology*, 130(2): 169-183.
- Karnath, H. O., Sturm, W. (1997). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In: Hartje, W., Poeck, K. (Hg.). *Klinische Neuropsychologie*. 3. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag.
- Karnath, H. O., Zihl, J. (2007). Räumliche Orientierungsstörungen. In: Brandt T., Dichgans J., Diener H. C. (Hg.). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 305-313.
- Kessler, J., Kalbe, E. (1997). Gedächtnisstörungen im Alter. Prodrom einer Demenz. In: Weis S., Weber, G. (Hg.). *Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Kessels, R. P., Rijken, S., Joosten-Weyn, Banningh, L. W., Van Schuylenborgh, Olde Rikkert, M. G. (2010). Categorical spatial memory in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia: positional versus object-location recall. In: *J Int Neuropsychol Soc.*, 16: 200-204.
- Killany, R. J, Moss, M. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to pre-dict who will get Alzheimer's disease. In: *Ann Neurol.*, 47: 430-439.

- Klein, K. M. (1995). Das Kurzzeitgedächtnis [online]. Verfügbar unter: <http://paedpsych.jk.unilinz.ac.at/internet/arbeitsblaetterord/LERNTECHN-KORD/GEDAECHTNISORD/Kurzzeitgedaechtnis.html> [03.04.2013].
- Kiphard (1990). Motopädagogik. 9. verb. Auflage, Dortmund: Verlag Modernes Lernen.
- Kliegel, M., Altgassen, M., Martin, M., Kruse, A. (2003). Lernen im Alter: Die Bedeutung der selbständigen Strukturierung des Lernmaterials. In: Z. Gerontol. Geriat., 36: 412–428.
- Kolassa, I. T., Glöckner, F., Leirer, V., Diener, C., Häfner H., Beyreuther K., Schlicht W. (Hg.) (2010). Altern gestalten - Medizin, Technik, Umwelt. Springer Verlag, 41-65.
- Kratz, B., Schröder, J., Pantel, J., Weimer, D., Minnemann, E., Lehr, U. et al. (1998). Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter. In: Nervenarzt. 69(11): 975-82.
- Kruse, A., Lehr, U., Schmitt, E. (2005). Ressourcen des Alters erkennen und nutzen – zur Produktivität älterer Menschen. In: G. Jüttemann (Hg.). Psychologie als Humanwissenschaft. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, 345-360.
- Kurz, A., Diehl, J., Riemenschneider, M., Perneczky, R., Lautenschlager, N. (2004). Leichte kognitive Störung. In: Nervenarzt, 75: 6-15.
- Kurz, A., Leucht, S., Lautenschlager, N. T. (2011). The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: a systematic review of randomized controlled trials. In: International Psychogeriatrics, 23(9): 1364–1375.
- Kurz, A., Thöne-Otto, A. I. T., Cramer, B., Egert, S., Frölich, L., Gertz, H. J. et al. (2012). CORDIAL: Cognitive rehabilitation and cognitive-behavioural treatment for early dementia in Alzheimer's disease. A multi-centre, randomized, controlled trial. In: Alzheimer's Disease and Associated Disorders, 26: 246-253.
- Kyllonen, P. C., Christal, R. E. (1990). Reasoning ability is (little more than) working-memory capacity. In: Intelligence, 14: 389–433.
- Lachner, G., Satzger, W., Engel, R. R. (1994). Verbal memory tests in the differential diagnosis of depression and dementia: discriminative power of seven test variations. In: Arch Clin Neuropsychology, 9(1): 1-13.
- Lambon, M. A. R., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K., Hodges, J. R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. In: Brain 126.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N. et al. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. In: Neurology, 59: 1594-1599.
- Lautenschlager, N. T., Riemenschneider, M., Drzezga, A., Kurz, A. F. (2001), Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging, and biochemical findings. In: Dement Geriatr Cogn Disord 12: 379-386.

- Legault, C., Jennings, J. M., Katula, J. A., Dagenbach, D., Gaussoin, S. A., Sink, K. M. et al. (2011). Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes: the Seniors Health and Activity Research Program Pilot (SHARP-P) study, a randomized controlled trial. In: *BMC Geriatric*, (26)11: 27.
- Lehrl, S. (1995). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. 3. Auflage, Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Levy, R., (1994). Aging-associated cognitive decline. In: *Int Psychogeriatr.*, 6: 63-68.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. 3. Auflage, New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D, Howieson, D. B., Bigler, E. D., Tranel, D. (2012). In: *Neuropsychological Assessment*, 5. Auflage, New York: Oxford University Press.
- Li, S. C., Schmiedek, F., Huxhold, O., Rocke, C., Smith, J., Linderberger, U. (2008). Working memory plasticity in old age: practice gain, transfer and maintenance. In: *Psychol. Aging*, 23: 731–742.
- Liberati, G., Raffone, A., Belardinelli, M. O. (2012). Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. In: *Cognitive Processing*, 13(1): 1-12.
- Lim, Y., Y., Villemagne, V. L., Laws, S. M., Ames, D., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A. et al. (2014). Effect of BDNF ValMet on Memory Decline and Hippocampal Atrophy in Prodromal Alzheimer's Disease. A Preliminary Study. In: *PLoS One*, 9(1): e86498.
- Lindenberger, U., Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. In: *Psychol. Aging*, 9(3): 339-55.
- Lindenberger, U., Scherer, H., Baltes, P. B. (2001). The strong connection between sensory and cognitive performance in old age: not due to sensory acuity reductions operating during cognitive assessment. In: *Psychol Aging*, 16(2): 196-205.
- Liu, Y., Mattila, J, Ruiz, M. Á., Paajanen, T., Koikkalainen, J., van Gils, M. (2013). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting AD conversion: comparison between prodromal AD guidelines and computer assisted Predict AD tool. In: *PLoS One*, 8(2): 55246.
- Livingston, G., Johnston, K., Katona, C., Paton, J., Lyketsos, C. G. (2005). Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. In: *Am J Psychiatry*, 162(11): 1996-2021.
- Logan, G. D. (1985). Executive control of thought and action. In: *Acta Psychologica*, 60: 193-210.

- Maddock R. J, Garrett A. S., Buonocore M. H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. In: *Neuroscience*, 104: 667-676.
- Maguire E. A. & Mummery C. J. (1999). Differential modulation of a common memory retrieval network revealed by positron emission tomography. In: *Hippocampus* 9: 54-61.
- Manly, J. J, Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P, Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. In: *Ann Neurol.*, 63(4): 494-506.
- Marilyn, S., Steven, T., DeKosky, Dickson, D., Dubois, B., Howard, H. et al. (2012). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimers Dement.*, 7(3): 270–279.
- Markowitsch, H. J. (2002). *Dem Gedächtnis auf dem Spur: Vom Erinnern und Vergessen*. Wissenschaftliche Buchgesellschaft. Darmstadt: PRIMUS-Verlag.
- Martin, M., Kayser, N. (1998). Das modulare Gedächtnistraining für ältere Erwachsene: Konzeption und Erprobung. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 31: 97-103.
- Maseda, A., Millán-Calenti, J. C., Lorenzo-López, L., Núñez-Naveira L. (2013). Efficacy of a computerized cognitive training application for older adults with and without memory impairments. In: *Aging Clin Exp Res.*, 19.
- Matthews, F. E., Stephan, B. C, McKeith, I. G., Bond, J., Brayne, C. (2008). Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree. In: *J Am Geriatr Soc*, 56(8): 1424–1433.
- Mattsson, N., Zetterberg, H, Hansson, O. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. In: *JAMA*, 302: 385–393.
- Mayes, A., Montaldi, D., Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. In: *Trends Cogn Sci.*, 11: 126-135.
- McAvinue, L. P., Golemme, M., Castorina, M., Tatti, E., Pigni, F. M., Salomone, S. et al. (2013). An evaluation of a working memory training scheme in older adults. In: *Front Aging Neurosci.*, 23(5): 20.
- McDowell, (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. In: *Lancet*, 349: 1793-1796.
- Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity phenomenology and mechanisms: Implications for neurorehabilitation. In: *Int J Psychophysiol.*, 30: 5.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L. et al. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. In: *Annals of Neurology*, 42(1): 85- 94.

- Mitchell, J., Arnold, R., Dawson, K., Nestor, P. J., Hodges, J. R. (2009). Outcome in subgroups of mild cognitive impairment (MCI) is highly predictable using a simple algorithm. In: *J Neurol.*, 256: 1500-1509.
- Moffat, S. D., Resnick, S. M. (2002). Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. In: *Behav Neurosci.*, 116: 851-859.
- Molinuevo, J. L., Gómez-Anson, B., Monte, G. C., Bosch, B., Sánchez-Valle, R., Rami, L. (2011). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. In: *Arch Gerontol Geriatr.*, 52(2): 190-6.
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. In: *Neurology*, 43(11): 2412-4.
- Morris, J. C. (2012). Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment May Compromise the Diagnosis of Alzheimer Disease Dementia. In: *Arch Neurol.*, 69(6): 700–708.
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G. et al. (1989). In: *Neurology*, 39(9): 1159-65.
- Morris, J. C., Miller, J. P., Mc Keel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., Berg L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. In: *Arch Neurology*, 58: 397-405.
- Morris, R., Petrides, M., Pandya D. N. (1999). Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). In: *The European Journal of Neuroscience*, 11: 2506-2518.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H. et al. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. In: *Arch Neurol.*, 58: 397-405.
- Morrison, A. B., Chein, J. M. (2011). Does working memory training work? The promise and challenges of enhancing cognition by training working memory. In: *Psychon Bull Rev.*, 18(1): 46-60.
- Müller, H. J., Krummenacher, J. (2008). Aufmerksamkeit. In: Müsseler, J. (Hg.). *Allgemeine Psychologie* (Kap. 3). Heidelberg: Spektrum Verlag.
- Mumenthaler, M., Mattle, H. (2002). *Neurologie*. 11. überarbeitete Auflage. Thieme Verlag.
- Murphy, K., Troyer, A., Levine, B., Moscovitch, M. (2008). Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. In: *Neuropsychologia*, 46: 3116-3123.
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., Willmes, K. (Hg.) (2008). *California Verbal Learning Test (CVLT)*. Deutsche Adaptation, Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH.

- Nordlund, A., Rolstad, S., Gothlin, M., Edman, A., Hansen, S., Wallin, A. (2011). Cognitive profiles of incipient dementia in the Goteborg MCI study. In: *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.*; 30(5): 403–410.
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P. et al. (2009). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. In: *Neurology*, 73: 754–760.
- Olazarán, J., Muniz, R., Reisberg, B., Pena-Casanova, J., Del Ser, T., Cruz-Jentoft, A. E. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 2(63): 2348-2353.
- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser, T. (2010). Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. In: *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30(2): 161-78.
- Olchik, M. R., Farina, J., Steibel, N., Teixeira, A. R., Yassuda, M. S. (2013). Memory training (MT) in mild cognitive impairment (MCI) generates change in cognitive performance. In: *Arch Gerontol Geriatr*.56(3): 442-7.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. In: *Neurology*, 57: 632–638.
- Palmer, K., Fratiglioni, L., Winblad, B. (2003). What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. In: *Acta Neurol Scand.*, 107: 14-20.
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S, Smith, A. D., Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. In: *Psychol Aging*, 17(2): 299-320.
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. In: *Neurobiol Aging*, 25: 303-310.
- Pernecky, R., Alexopoulos, P., Kurz, A. (2004). Großvater wird immer vergesslicher, Schon krankhaft oder noch normal? In: *MMW-Fortschr. Med.* 38.
- Pernecky, R., Alexopoulos, P., Schmid, G., Sorg, C., Förstl, H., Diehl-Schmid, J. et al. (2011). Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia. In: *Nervenarzt*, 82(3): 325-30.
- Petersen, R. C. (2003). Mild cognitive impairment clinical trials. In: *Nat Rev Drug Discov.*, 2: 646–53.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In: *J Intern Med.*, 256: 183–194.
- Petersen, R. C. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? In: *Curr Alzheimer Res.*, 6: 324–330.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., Tangelos E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. In: *Int. Psychogeriatr.*, 9: 6569.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., Tangelos E. G. (1999). Mild cognitive impairment—clinical characterization and outcome. In: *Arch. Neurol.*, 56: 303–308.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus M., Lim, K. O., Adalsteinsson, E., Moseley, M. (2000). Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. In: *Magn Reson Med.*, 44: 259–268.
- Pinera, P. T., D., Wrede, P. (2002/2003). *Visuomotorische Adaptation*. Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Zoologie, Abteilung III.
- Pozueta, A., Rodríguez-Rodríguez, E., Vazquez-Higuera, J. L., Mateo, I., Sánchez-Juan, P., González-Perez, S. (2011). Detection of early Alzheimer's disease in MCI patients by the combination of MMSE and an episodic memory test. In: *BMC Neurology*, 24(11): 78.
- Prins, N. D., van der Flier, W. M., Brashear, H. R., Kno, I D. L., van de Pol, L. A., Barkhof, F. et al. (2013). Predictors of progression from mild cognitive impairment to dementia in the placebo-arm of a clinical trial population. In: *J Alzheimers Dis.*, 36(1): 79-85.
- Qaseem, A., Snow, V., Cross, T., Forciea M. A., Hopkins, R., Shekelle, P. (2008). Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians*. In: *Ann Intern Med.*, 148(5): 370-378.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, G. L. (2001): A default mode of brain function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2): 676-682.
- Rami, L., Gomez-Anson, B., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., Monte, G. C., Liado, A. et al. (2007). Longitudinal study of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease: clinical, neuropsychological and magnetic resonance spectroscopy features. In: *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24: 402-410.
- Rapp, S., Brenes, G., Marsh, A. P. (2002). Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. In: *Aging Ment Health*, 6(1): 5-11.
- Raschetti, R., Albanese, E., Vanacore, N., Maggini, M. (2007). Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. In: *PLoS Med.*, 4(11).
- Rasquin, S. M. C., Lodder, J., Verhey, F. R. J. (2005). Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke: a 2-year follow-up study. In: *J Neurol Sci.*, 229–230: 21–25.
- Ratey, J. J. (2008). *Spark: the revolutionary new science of exercise and the brain*. New York: Little Brown.

- Ravaglia, G., Forti, P., Montesi, F., Lucicesare, A. et al. (2008). Mild cognitive impairment: Epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. In: *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(1): 51-58.
- Ravdin, L. D., Katzen, H. L. (Hg.) (2013). *Clinical Handbooks in Neuropsychology. Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia*. New York: Springer Verlag.
- Rebok, G., Carlson, M., Langbaum, J. (2007). Training and maintaining memory abilities in healthy older adults. In: *J Gerontol Psychol Sci Soc Sci.*, 62: 53–61.
- Reijnders, J., van Heugten, C., van Boxtel, M. (2013). Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev.*, 12(1): 263-75.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Leon, M. J. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. In: *American Journal of Psychiatry*, 139: 1136-1139.
- Reischies, F. M., Neu P. (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and depression - a neuropsychological analysis. In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250: 186-193.
- Reischies, F. M., Schaub, R. T., Schlattmann, P. (1996). Normal ageing, impaired cognitive functioning and senile dementia--a mixture distribution analysis. In: *Psychol Med*, 26(4): 785-90.
- Reischies, F. M., Wertenauer, F. (2011). Mild cognitive impairment in old age. Diagnostics and prognostic significance. In: *Nervenarzt*, 82(11): 1483-95.
- Reitan, R. (1979). *Trail-making Test*. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. In: *Perceptual and Motor Skills*, 8: 271-276.
- Ringman, J. M. (2005). What the Study of persons at risk for familial Alzheimer's disease can tell us about the earliest stages of the disorder: a review. In: *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 18: 228–233.
- Ritchie, K., Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. In: *Lancet*, 355: 225–228.
- Ritchie, L. J., Tuokko, H. (2010). Patterns of cognitive decline, conversion rates, and predictive validity for 3 models of MCI. In: *Am J Alzheimers Dis Other Demen.*, 25(7): 592–603.
- Roberts. R. O., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S. et al. (2008). The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. In: *Neuroepidemiology*, 30(1): 58-69.
- Roberts, R.O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., et al. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of

- Aging. Kohortenstudie der Mayo Clinic Study of Aging (MCSA). In: *Neurology*, 78(5): 342–351.
- Rog, L., A., Fink, J., W., Ravdin L. D., Katzen, H. L. (Hg.) (2013). Mild Cognitive Impairment and Normal Aging. In: *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia*. Springer Verlag, 239-256.
- Rojas, G. J., Villar, V., Iturry, M., Harris, P., Serrano, C. M., Herrera, J. A. et al. (2013). Source Efficacy of a cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment. In: *Int Psychogeriatrics*, 25(5): 825-31.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. In: *Am J Psychiatry*, 141: 1356–1364.
- Rozzini, L., Costardi, D., Chilovi, V., Franzoni, S., Trabucchi M., Padovani, A. (2007). Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. In: *Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(4): 356-360.
- Rundek, T., Bennett, D. A. (2006). Cognitive leisure activities, but not watching TV, for future brain benefits. In: *Neurology*, 66: 794–795.
- Rush, B. K., Barch, D. M., Braver, T. S. (2006). Accounting for cognitive aging: context processing, inhibition or processing speed? In: *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.*, 13(3-4): 588-610.
- Ryan, K. A., Weldon, A., Persad, C., Heidebrink, J. L., Barbas, N., Giordani, B. (2012). Neuropsychiatric symptoms and executive functioning in patients with mild cognitive impairment: relationship to caregiver burden. In: *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 34(3-4): 206-15.
- Sachdev, P., Ganguli, M., Petersen, C. (2010). How can we best categorize cognitive impairment in nondemented older adults? In: *Am J Geriatr Psychiatry*, 18(8): 657.
- Saka, E., Mihci, E., Topcuoglu, M. A., Balkan, S. (2006). Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. In: *Archives of clinical neuropsychology the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(7): 745-751.
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K. et al. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. In: *Neurobiol Aging*, 26: 1215–1227.
- Salthouse, T. A. (1996a). General and specific speed mediation of adult age differences in memory. In: *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 51(1): 30-42.
- Salthouse, T. A. (1996b). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. In: *Psychol Rev.*, 103(3): 403-28.

- Salthouse, T. A., Hancock, H. E., Meinz, E. J., Hambrick, D. Z. (1996). Interrelations of age, visual acuity, and cognitive functioning. In: *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 51(6): 317-30.
- Sarazin, M., Dubois, B. (2005). A guide to diagnosis of Alzheimer's disease. In: *Rev. Prat.*, 55: 1879–1890.
- Satzger, W., Hampel, H., Padberg, F. (2001). Zur praktischen Anwendbarkeit der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. In: *Nervenarzt*, 72: 196–203.
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. In: *Arch Neurology*, 60: 989-994.
- Scarmeas, N., Albert, M., Manly, J., Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer disease. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 308–316.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. In: *Neurology*, 57: 2236–2242.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K., Habeck, C., Hilton, J., Flynn, J. et al. (2003). Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. In: *Arch. Neurol.*, 60: 359–365.
- Scheffer, M., Werheid, K., Almkvist, O., Lönnqvist-Akenine, U, Kathmann, N., Winblad, B. (2013). Recognition memory for emotional faces in amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. In: *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging Neuropsychology Cogn.*, 20(1): 49-79.
- Schellig, D. (1997). Block-Tapping-Test. Materialien zur neuropsychologischen Diagnostik und Therapie. Frankfurt: Swets & Zeitlinger.
- Schilling, F. (1990). Das Konzept der Psychomotorik – Entwicklung. Wissenschaftliche Analysen, Perspektiven. In: Huber, Rieder, Neuhäuser. *Psychomotorik in Therapie und Pädagogik*. Dortmund: Verlag Modernes Lernen.
- Schloffer, H., Prang, E., Frick, A. (Hg.) (2009). *Gedächtnistraining. Theoretische und praktische Grundlagen*. Auflage 2010, Berlin: Springer Verlag, 244.
- Schmid, R., Eschen, A., Rüegger-Frey, B., Martin, M. (2012). Entwicklung und Validierung des Bedürfnisinventars bei Gedächtnisstörungen (BIG-65) Krankheitskorrelierte Bedürfnisse bei Menschen mit Hirnleistungsstörungen und Demenz. In: *Gerontol Geriat.*, 1: 10.
- Schrijnemaekers, A. M., de Jager, C. A., Hogervorst, E., Budge, M. M. (2006). Cases with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease fail to benefit from repeated exposure to episodic memory tests as compared with controls. In: *J Clin Exp Neuropsychol.*, 28(3): 438-55.

- Schröder, J., Kratz, B., Pantel, J., Minnemann, E., Lehr, U., Sauer, H. (1998). Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. In: *Journal of Neural Transmission*, 54: 51-59.
- Schuri, U. (1995). Gedächtnis. In: von Cramon, D. Y., Mai, N. & Ziegler, W. (Hg.). *Neuropsychologische Diagnostik* Weinheim: Chapman & Hall Verlag, 91-122.
- Schuri, U. (2000). Gedächtnisstörungen. In: Sturm, W., Hermann, M., Wallesch, C. W. (Hg.). In: *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* Lisse. NL: Swets & Zeitlinger Publishers, 375-391.
- Schweizer, K. (2006). *Leistung und Leistungsdiagnostik*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Seiferth, N. Y., Thienel, R., Kircher, T. (2007). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer Verlag, 265-277.
- Shipstead, Z., Redick, T. S., Engle, R. W. (2012). Is working memory training effective? In: *Psychol. Bull.*, 138: 628–654.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Lee J. M., Park, J. S, Sohn, B. K, Lee, D. S. (2013). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In: *PLoS One*, 8(1).
- Shors, T. J. (2004). Memory traces of trace memories: neurogenesis, synaptogenesis and awareness. In: *Trends Neurosci.*, 27(5): 250-6.
- Shulman, K. I., Shedletsky, R., Silver, I. L. (1986). The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. In: *Int J Geriatr Psychiatry*, 1: 135–140.
- Simon, S. S., Yokomizo, J. E., Bottino, C. M. (2012). Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: a systematic review. In: *Neurosci Biobehav Rev.*, 36(4): 1163-78.
- Small, B. J., Bäckman, L. (2007). Longitudinal trajectories of cognitive change in preclinical Alzheimer's disease: a growth mixture modeling analysis. In: *Cortex*, 43: 826–834.
- Solso, R. L. (2005). *Kognitive Psychologie*. Kap. III-IV. Berlin: Springer Verlag.
- Sowell, B. B., Taylor, C., Gamst, A. C., Petersen, R. C., Thal, L. J. (2007). Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. In: *Neurology*, 68: 1588-1595.
- Spector, A., Orrell, M., Hall, L. (2012). Systematic review of neuropsychological outcomes in dementia from cognition-based psychological interventions. In: *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 34(3-4): 244-55.
- Spreen, O., Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary*. 2. Auflage, New York: Oxford University Press.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. In: *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 20: 112-117.

- Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P., Morris, J. C. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs. revised MCI and in pre-MCI. In: *Neurology*, 67(3): 467-73.
- Sunderland T, Hill JL, Mellow AM et al (1989) Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 37: 725–729.
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Ito, K. (2013). A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. In: *PLoS One*, 8(4).
- Suzuki, W. A., Amaral, D. G. (1994). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. In: *The Journal of Comparative Neurology* 350: 497-533.
- Taatgen, N. (2013). The Nature and Transfer of Cognitive Skills. In: *Psychol Rev.*, 10.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X. et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. In: *Arch Gen Psychiatry*, 63: 916–924.
- Talassi, E., Guerreschi, M., Feriani, M., Fedi, V., Bianchetti, A., Trabucchi, M. (2007). Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): A case control study. In: *Archives of Gerontology & Geriatrics*, 1: 391-399.
- Tales, A., Butler, S. R., Fossey, J., Gilchrist, I. D., Jones, R. W., Troscianko, T. (2002). Visual Search in Alzheimer's disease: a deficiency in processing conjunctions of features. In: *Neuropsychologia*, 40: 1849-1857.
- Tales, A., Haworth, J., Nelson, S., Snowden, R. J., Wilcock, G. (2005). Abnormal visual search in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In: *Neurocase*, 11: 80-84.
- Tales, A., Muir, J., Jones, R., Bayer, A., Snowden, R. J. (2004). The effects of saliency and task difficulty on visual search performance in ageing and Alzheimer's disease. In: *Neuropsychologia*, 42: 335-345.
- Tales, A., Snowden, R. J., Brown, M., Wilcock, G. (2006). Alerting and orienting in Alzheimer's disease. In: *Neuropsychology*, 20(6): 752-6.
- Teixeiraa C. V. L., Gobbia L. T. B., Corazzaa D. I., Stellaa F., Costaa J. L. R., Gobbia S. (2012). Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). In: *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(1): 175–180.
- Tewes, U. (1991). HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene–Revision 1991. Handbuch und Testanweisung. Bern: Huber Verlag.

- Thambisetty, M., Hye, A., Foy, C., Daly, E., Glover, A., Cooper, A. et al. (2008). Proteome-based identification of plasma proteins associated with hippocampal metabolism in early Alzheimer's disease. In: *J Neurol.*, 255(11): 1712-20.
- The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In: *Neurology*, 39: 1159–1165.
- Thöne, A. I. T. (1996). Implizites Gedächtnis - (k)eine Chance für die Rehabilitation? Ein Vergleich expliziter und impliziter Gedächtnistrainingsstrategien bei amnestischen Patienten. Aachen: Shaker Verlag.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. In: *Cogn. Behav. Neurol.*, 20(4): 219-24.
- Traykov, L., Rigaud, A. S., Cesaro, P., Boller, F. (2007). Neuropsychological impairment in the early Alzheimer's disease. In: *Encephale*, 33: 310-6.
- Troyer, A. K., Murphy, K. J., Anderson, N. D., Moscovitch, M., Craik, F. I. (2008). Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. In: *Neuropsychol Rehabil.*, 18(1): 65-88.
- Tschanz, J. T., Welsh-Bohmer, K. A., Lyketsos, C. G., Corcoran, C., Green, R. C., Hayden, K. (2006). Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. In: *Neurology*, 67(2): 229-34.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. In: *Rev. Psychol.*, 53: 1–25.
- Twamley, E. W., Ropacki, S. A., Bondi, M. W. J. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. In: *Int Neuropsychol Soc.*, 12(5): 707-35.
- Yang, L., Krampe, R. T., Baltes, P. B. (2006). Basic forms of cognitive plasticity extended into the oldest-old: retest learning, age, and cognitive functioning. In: *Psychol Aging*, 21(2): 372–378.
- Yao, Z., Zhang, Y., Lin, L., Zhou, Y., Xu, C., Jiang, T. (2010). Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. In: *PLoS Comput Biol.*, 6(11).
- Ye, J., Farnum, M., Yang, E., Verbeeck, R., Lobanov, V., Raghavan, N. et al. (2012). Sparse learning and stability selection for predicting MCI to AD conversion using baseline ADNI data for the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative Ye et al. In: *BMC Neurology*, 12: 46.
- Yesavage, J. A., Sheikh, J. I., Friedman, L., Tanke, E. (1990). Learning mnemonics: roles of aging and subtle cognitive impairment. In: *Psychol Aging.*, 5(1): 133-7.

- Unger, K. (2008). Visuo-Kognitive Leistungen bei Mild Cognitive Impairment (MCI) und Depression: Eine neuropsychologisch-experimentelle Studie. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Valenzuela, M. J., Breakspear, M., Sachdev, P. (2007). Complex mental activity and the aging brain: Molecular, cellular and cortical network mechanisms. In: Brain Research Reviews, 56(1): 198-213.
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P. (2006). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. In: Psychol Med., 36: 1065–1073.
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. In: Am J Geriatr Psychiatry, 17(3): 179-87.
- Van Der Flier, W. M., Van Den Heuvel, D. M., Weverling-Rijnsburger, A. W., Spilt, A., Bollen, E. L., Westendorp, R. G. et al. (2002). Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage. In: Neurology, 59(6): 874-9.
- Verghese, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C. et al. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. In: JAMA, 296(23): 2805–2814.
- Verghese, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C. et al. (2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. In: Neurology, 66: 821–827.
- Vidovich, M. R., Lautenschlager, N. T., Flicker, L., Clare, L., Almeida, O. P. (2009). The PACE study: a randomised clinical trial of cognitive activity (CA) for older adults with mild cognitive impairment (MCI). In: Trials, 14(10): 114.
- Voisin, T., Touchon, J., Vellas, B. (2003). Mild cognitive impairment: a nosological entity. In: Current Opinions in Neurology, 2: 43-5.
- Wagner, S., Kaschel, R., Paulsen, S., Bleichner, F., Knickenberg, R., Beutel, M. E. (2008). Does a cognitive-training programme improve the performance of middle-aged employees undergoing in-patient psychosomatic treatment? In: Disability and Rehabilitation, 30(23): 1786-1793.
- Wagner, S., Kaschel, R., Paulsen, S., Knickenberg, R., Bleichner, F., Beutel, M. E. (2006). Kognitive Auffälligkeiten, Depressivität und Leistungsfähigkeit bei älteren Arbeitnehmern in stationärer psychosomatischer Behandlung. In: Der Nervenarzt, 77(11): 1338-1344.
- Wagner, S., Paulsen, S., Bleichner, F., Knickenberg, R., Beutel, M. E. (2009). Gedächtnismanagementtraining in der Rehabilitation (KTR) - Programm zur Behandlung leichter kognitiver Beeinträchtigungen [Cognitive Training in Rehabilitation - a Programme to Tre-

- at Mild Cognitive Impairment in Middle-aged Employees]. In: Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin, 19: 100-106.
- Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale - Revised Edition. Manual. New York: The Psychological Corporation.
- Welch, R. B., Boff, K. R. K., Thomas, L. (Hg.) (1986). Adaptation of Space Perception. Handbook of Perception and Human Performance - Sensory Processes and Perception. Volume I, New York: John Wiley and Sons Verlag.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. In: Arch Neurol 48: 278–281.
- Wenger, M. K., Negash, S., Petersen, R. C., Petersen, L. (2010). Modeling and Estimating Recall Processing Capacity: Sensitivity and Diagnostic Utility in Application to Mild Cognitive Impairment. In: J Math Psychol., 54(1): 73-89.
- Werheid, K. (2001). Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson. Leipzig: MPI Series in Cognitive Neurosciences Verlag.
- Werheid, K., Thöne-Otto, A. (2006). Kognitives Training bei Alzheimer Demenz. In: Nervenarzt, 77: 549-557.
- Willis, S., Tennstedt, S., Marsiske, M. et al. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. In: JAMA., 296(23): 2805–2814.
- Wilson, R., Scherr, P., Tang, Y., Schneider, J., Bennett, D. (2007). Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. In: Neurology, 69: 1911–1920.
- Winter, J., Hunkin, N. M. (1999). Errorless learning in Alzheimer's Disease. International In: Journal of Geriatric Psychiatry, 14: 983 - 990.
- Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. In: Cochrane Database Syst Rev., 15 (2): CD005562.
- Woods, B., Thorgrimsen, L., Spector, A., Royan, L., Orrell, M. (2006). Improved quality of life and Cognitive stimulation therapy in dementia. In: Aging Ment Health, 10 (3): 219-226.
- Zaudig, M. (1995). Demenz und „leichte kognitive Beeinträchtigung“ im Alter. Diagnostik, Früherkennung und Therapie. 1. Auflage, Huber Verlag.
- Zaudig, M. (1999). Die »Leichte Kognitive Beeinträchtigung« im Alter. In: Müller W. E. (Hg.). Dementielle Erkrankungen: Erkennen und Behandeln. Neu-Isenburg: Lingua Med Verlag, 35–56.
- Zeineh, M. M., Engel, S. A., Thompson, P. M., Bookheimer, S. Y. (2003). Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. In: Science, 299: 577–580.

- Zihl, J. (2006). Wahrnehmungsstörungen. In: Funke, J., Frensch, P. A. In: Handbuch der Allgemeinen Psychologie – Kognition. Göttingen: Hogrefe Verlag, 190-199.
- Zweig, M. H., Campbell, G. (1993). Receiveroperating characteristic (ROC) plots. A fundamental evaluation tool in clinical medicine. In: Clin. Chemistry, 39: 561–577.

Eidesstattliche Versicherung

Neufend, Alena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich der Leistungsveränderungen kognitiver und nicht-kognitiver Domänen nach einem multimodularen Gedächtnistraining bei Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Landau, den 24.02.2016

Ort, Datum

UNTERSCHREIBUNG DES/DER DOKTORANDINEN/DOKTORANDEN